

**CELSO LUIZ WOSCH**

**SÍNTESE DE  $\beta$ -HIDROXI OXAZOLINAS QUIRAIS E SUAS  
APLICAÇÕES COMO CATALISADORES EM ADIÇÕES  
ESTEREOSSSELETIVAS DE REAGENTES ORGANOZINCO  
A ALDEÍDOS.**

Tese apresentada ao Programa de  
Pós-Graduação em Química do  
Departamento de Química, Setor  
de Ciências Exatas da  
Universidade Federal do Paraná,  
como requisito parcial para a  
obtenção do grau de Doutor em  
Química.

Orientador: Prof. Dr. Francisco de  
Assis Marques

Curitiba

Março 2011

Wosch, Celso Luiz

Síntese de  $\beta$ -hidroxi oxazolinas quirais e suas aplicações como catalisadores em adições estereosseletivas de reagentes organozinco a aldeídos / Celso Luiz Wosch - Curitiba, 2011.

148 f. : il., tab, graf.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química.  
Orientador: Francisco de Assis Marques

1. Compostos orgânicos – Aldeídos. 2. Catálise. 3. Compostos organozinco. I. Marques, Francisco de Assis. II. Título.

CDD 547.05661

# TERMO DE APROVAÇÃO

## SÍNTESE DE $\beta$ -HIDROXI OXAZOLINAS QUIRAIS E SUAS APLICAÇÕES COMO CATALISADORES EM ADIÇÕES ESTEREOSSELETIVAS DE REAGENTES ORGANOZINCO A ALDEÍDOS

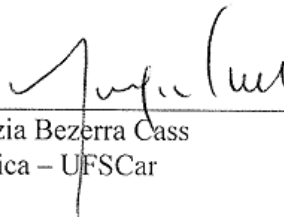
por

**CELSO LUIZ WOSCH**

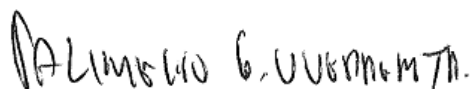
Tese aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor no Programa de Pós-Graduação em Química, pela Comissão Examinadora composta por:



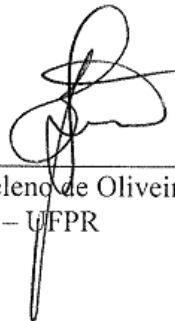
Orientador: Prof. Dr. Francisco de Assis Marques  
Dep. de Química – UFPR



Profª Drª Quézia Bezerra Cass  
Dep. de Química – UFSCar



Prof. Dr. Palimecio Gimenes Guerrero Junior  
Dep. de Química e Biologia – UTFPR



Prof. Dr. Brás Heleno de Oliveira  
Dep. de Química – UFPR



Profª Drª Maria Aparecida Ferreira Cesar-Oliveira  
Dep. de Química – UFPR

Curitiba, 30 de março de 2011.

Este trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Ecologia e Síntese Orgânica do  
Departamento de Química da UFPR



## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais pelo incentivo da busca incessante do conhecimento, e irmãos

À Marina, minha companheira de todos os momentos

Ao meu orientador professor doutor Francisco de Assis Marques por ter acreditado em mim e ter me convidado a fazer parte do seu grupo de pesquisa

Aos membros da banca: Prof. Dra Quezia Bezerra Cass, Prof. Dra Maria Aparecida Ferreira César-Oliveira, Prof. Dr Brás Heleno de Oliveira e Palimécio Gimenes Guerreiro Júnior

Aos colegas de laboratórios e do Departamento de Química

Ao grande amigo Carlos que foi me procurar na indústria para que eu voltasse para a universidade realizar o doutorado

Ao TECPAR e ao doutor Cesar Antonio Lenz pela realização de análises quando necessário

Ao laboratório de RMN do Departamento de Química da UFPR e ao professor doutor Andersson Barison

Ao CNPq Pelo financiamento com a bolsa de doutorado durante parte deste trabalho

Ao Departamento de Química da UFPR, bem como aos professores e funcionários



## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
1.1. CATÁLISE ASSIMÉTRICA	16
1.1.1. Redução Catalítica Assimétrica de Cetonas	17
1.1.2. Resolução de Racematos	21
1.1.3. Reações Assimétricas com Organometálicos	24
<b>2. OBJETIVOS GERAIS</b>	<b>37</b>
2.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	39
<b>3. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>40</b>
3.1. OBTENÇÃO DAS $\beta$ -HIDROXI OXAZOLINAS QUIRAIS	41
3.1.1. Obtenção da $\beta$ -Hidroxi Oxazolina Quiral Através da Adição do Ânion da 2,4,4-Trimetiloxazolina à (-)-Mentona	41
3.1.2. Obtenção da $\beta$ -Hidroxi Oxazolina Quiral Através da Adição do Ânion da (S)-(-)-2-Metil-4-iso-Propiloxazolina à (-)-Mentona	51
3.1.3. Obtenção da $\beta$ -Hidroxi Oxazolina Quiral Através da Adição do Ânion da (S)-(-)-2-Metil-4-iso-Propiloxazolina à (-)-Fencona	58
3.1.4. Obtenção da $\beta$ -Hidroxi Oxazolina Quiral Através da Adição do Ânion da 2,4,4-Trimetiloxazolina à (-)-Fencona	68
3.1.5. Obtenção da $\beta$ -Hidroxi Oxazolina Quiral Através da Adição do Ânion da 2,4,4-Trimetiloxazolina à (+)-Cânfora	70
3.1.6. Obtenção da $\beta$ -Hidroxi Oxazolina Quiral Através da Adição do Ânion da 2,4,4-Trimetiloxazolina à (+)-Cânfora	76
<b>4. CONCLUSÃO</b>	<b>86</b>
<b>6. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL</b>	<b>88</b>
6.1. PREPARAÇÃO DO COMPOSTO (S)-VALINOL (3-METIL-(2S)-AMINO-	89

1-BUTANOL) VIA REDUÇÃO COM NaBH<sub>4</sub>/I<sub>2</sub>

6.2. PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 2,4,4-TRIMETILOXAZOLINA	90
6.3. ADIÇÃO DO ÂNION DA 2,4,4-TRIMETILOXAZOLINA À (-)-MENTONA	90
6.4. PREPARAÇÃO DO COMPOSTO (S)-(-)-2-METIL-4-iso-PROPILOXAZOLINA COM TRIETIL ORTOACETATO	92
6.5. ADIÇÃO DO ÂNION DA (S)-(-)-2-METIL-4-iso-PROPILOXAZOLINA AO COMPOSTO (-)-MENTONA	93
6.6. ADIÇÃO DO ÂNION DA (S)-(-)-2-METIL-4-iso-PROPILOXAZOLINA AO COMPOSTO (-)-FENCONA	94
6.7. ADIÇÃO DO ÂNION DA 2,4,4-TRIMETILOXAZOLINA AO COMPOSTO (-)- FENCONA	95
6.8. ADIÇÃO DO ÂNION DA 2,4,4-TRIMETILOXAZOLINA AO COMPOSTO (+)-CANFORA	96
6.9. ADIÇÃO DO ÂNION DA (S)-(-)-2-METIL-4-iso-PROPILOXAZOLINA AO COMPOSTO (+)-CANFORA	97
6.10. ADIÇÃO DE DIETILZINCO AO <i>p</i> -CLOROBENZALDEÍDO EM PRESENÇA DA β-HIDROXI OXAZOLINA (5) COMO AUXILIAR QUIRAL	99
6.11. ADIÇÃO DE DIETILZINCO AO BENZALDEÍDO EM PRESENÇA DA β-HIDROXI OXAZOLINA (5) COMO AUXILIAR QUIRAL	100
6.12. ADIÇÃO DE DIETILZINCO AO <i>o</i> -METOXIBENZALDEÍDO EM PRESENÇA DA β-HIDROXI OXAZOLINA (5) COMO AUXILIAR QUIRAL	101
6.13. ADIÇÃO DE DIETILZINCO AO <i>m</i> -METOXIBENZALDEÍDO EM PRESENÇA DA β-HIDROXI OXAZOLINA (5) COMO AUXILIAR QUIRAL	102
6.14. ADIÇÃO DE DIETILZINCO AO <i>p</i> -METOXIBENZALDEÍDO EM PRESENÇA DA β-HIDROXI OXAZOLINA (5) COMO AUXILIAR QUIRAL	103
7. REFERÊNCIAS	105

<b>8. APÊNDICE A – ESPECTROS SELECIONADOS</b>	125
8.1. ÍNDICE DE ESPECTROS	125
<b>9. ESTRUTURAS NUMERADAS</b>	148

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estruturas da caliqueamicina $\gamma$ 1I, taxol, ácido endiândrico, brevetoxina B	2
Figura 2: Estrutura da maitotoxina e de fragmentos sintéticos	4
Figura 3: Estruturas dos ácidos crisantêmico e pirétrico	5
Figura 4: Estereoisômeros do limoneno	7
Figura 5: Talidomida sem estereoquímica definida	8
Figura 6: Estruturas de antidepressivos	11
Figura 7: Estruturas de alcoóis diarílicos quirais bioativos	15
Figura 8: Estrutura do feromônio de agregação do <i>Rhynchophorus palmarum</i> L.	16
Figura 9: Complexo $\text{Ru}(\text{AcO})_2[(\text{S})\text{-binap}]$	19
Figura 10: (a) Enantiômero de reação mais rápida e (b) enantiômero de reação mais lenta no modelo sítio ativo para lipases derivado da regra de Kazlauskas	22
Figura 11: $\beta$ -amino álcoois quirais	26
Figura 12: Oxazolinas hidroxiladas utilizadas como catalisadores em adição de reagentes diorganozinco	30
Figura 13: Representação estrutural do (R)-(+ e (S)-(-) BINOL	33
Figura 14: Representação dos sistemas oxazolínicos	37
Figura 15: Representação da formação de complexo metálico com $\beta$ -hidroxi oxazolina	40
Figura 16: Cetonas naturais com estereoquímica definida	40
Figura 17: Cromatogramas obtido em cromatógrafo gasoso com coluna quiral CHIRASIL-DEX CB- $\beta$ -ciclodextrina. (a): (-)-mentona comercial; (b): (-)-mentona purificada por cromatografia flash	42
Figura 18: Cromatograma do produto da adição do ânion oxazolínico à (-)-	42

mentona obtido em cromatógrafo gasoso com coluna quiral CHIRASIL-DEX CB- $\beta$ -ciclodextrina

Figura 19: Representação do ataque de nucleófilo à (-)-mentona	43
Figura 20: Estrutura da $\beta$ -hidroxi oxazolina (9) com configuração definida e carbonos numerados	44
Figura 21: Estrutura da $\beta$ -hidroxi oxazolina (9) com configuração definida e espectros de hidrogênio e NOE com regiões de irradiação seletiva	45
Figura 22: Regiões expandidas do espectro de RMN $^1\text{H}$ do ligante (9)	48
Figura 23: Cromatograma da reação de adição de dietilzinco ao p-clorobenzaldeído com o ligante (9) obtido em cromatógrafo gasoso com coluna quiral CHIRASIL-DEX CB- $\beta$ -ciclodextrina	49
Figura 24: Estrutura da $\beta$ -hidroxi oxazolina (14) com configuração definida e carbonos numerados	60
Figura 25: Regiões expandidas do espectro de RMN $^1\text{H}$ do ligante (14)	62
Figura 26: Cromatograma do produto de adição de dietilzinco ao p-clorobenzaldeído com o ligante (14) obtido em cromatógrafo gasoso com coluna quiral CHIRASIL-DEX CB- $\beta$ -ciclodextrina	63
Figura 27: Modelo dimérico de Golfuss e Steigelmann	64
Figura 28: Modelo dimérico proposto para o ligante (14)	64
Figura 29: Estrutura da $\beta$ -hidroxi oxazolina (17) com configuração definida e carbonos numerados	77
Figura 30: Estrutura da $\beta$ -hidroxi oxazolina (17) com configuração definida e espectros de hidrogênio e NOE com regiões de irradiação seletiva	79
Figura 31: Regiões expandidas do espectro de RMN $^1\text{H}$ do ligante (17)	81

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Reações modernas de síntese	3
Esquema 2: Retrosíntese do composto L e D-swainsonina	5
Esquema 3: Retrosíntese do composto (+)-nootkatona	6
Esquema 4: Reações assimétricas com reagentes organolítio	9
Esquema 5: Síntese comercial do fármaco anti-retroviral efavirenze	10
Esquema 6: Síntese assimétrica do fármaco (S)-dulotoxetina	12
Esquema 7: Redução assimétrica de aldeídos com catalisador quiral de boro	18
Esquema 8: Ciclo catalítico de redução assimétrica de aldeídos com Rutênio	20
Esquema 9: Resolução enzimática de alcoóis	23
Esquema 10: Adição estereosseletiva de organolítio a aldeídos	24
Esquema 11: Adição estereosseletiva de organolítio a aldeídos	25
Esquema 12: Catálise de Noyori	26
Esquema 13: Primeira adição estereosseletiva de dietilzinco a aldeído	26
Esquema 14: Catálise de Noyori	27
Esquema 15: Proposta mecanística da catálise de Noyori	28
Esquema 16: Catalisador derivado da Fencona	29
Esquema 17: Catálise de adição estereosseletiva de dietilzinco com $\alpha$ -hidroxi oxazolinás	30
Esquema 18: Síntese de $\alpha$ -hidroxi oxazolinás	31
Esquema 19: Síntese do TADDOL	32
Esquema 20: Síntese do catalisador TADDOL	33
Esquema 21: Síntese racêmica do BINOL	34

Esquema 22: Formação de dialquilzinco	35
Esquema 23: Formação de dialquilzinco	36
Esquema 24: Reações com 2-oxazolinas	37
Esquema 25: Reações com 2-oxazolinas	38
Esquema 26: Síntese do (±)-Rolipram	38
Esquema 27: Síntese da $\beta$ -hidroxi oxazolina 9	41
Esquema 28: Catálise de adição de dietilzinco frente ao ligante (9)	49
Esquema 29: Formação do catalisador derivado do DAIB	50
Esquema 30: Formação do catalisador derivado do ligante (9)	51
Esquema 31: Síntese da $\beta$ -hidroxi oxazolina (13)	52
Esquema 32: Proposta mecanística utilizando os ligantes (9) e (13)	53
Esquema 33: Proposta mecanística utilizando os ligantes (9) e (13)	55
Esquema 34: Síntese do ligante (14)	59
Esquema 35: Mecanismo de síntese do ligante (14)	59
Esquema 36: Catálise de adição de dietilzinco frente ao ligante (14)	63
Esquema 37: Proposta mecanística utilizando o ligante (14)	65
Esquema 38: Proposta mecanística utilizando o ligante (14)	66
Esquema 39: Catálise de adição de dietilzinco frente ao ligante (15)	69
Esquema 40: Proposta mecanística utilizando os ligantes (14) e (15)	70
Esquema 41: Síntese do ligante (16)	71
Esquema 42: Mecanismo de síntese do ligante (16)	71
Esquema 43: Catálise de adição de dietilzinco frente ao ligante (16)	72
Esquema 44: Proposta mecanística utilizando o ligante (16)	72



Esquema 45: Proposta mecanística utilizando o ligante (16)	<b>73</b>
Esquema 46: Síntese do ligante (17)	<b>76</b>
Esquema 47: Catálise de adição de dietilzinco frente ao ligante (17)	<b>82</b>
Esquema 48: Proposta mecanística utilizando o ligante (17)	<b>82</b>
Esquema 49: Proposta mecanística utilizando o ligante (17)	<b>83</b>

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Taxa de conversão do benzaldeído em álcool com os respectivos excessos enantioméricos e configuração frente aos ligantes usados	31
Tabela 2: Dados espectrais de RMN da $\beta$ -hidroxi oxazolina (9)	44
Tabela 3: Resultados dos estudos envolvendo o efeito do solvente no rendimento e estereosseletividade na adição de dietilzinco ao p-clorobenzaldeído com o ligante (9)	57
Tabela 4: Resultados de adição de dietilzinco em aldeídos aromáticos utilizando o ligante (9)	58
Tabela 5: Dados espectrais de RMN da $\beta$ -hidroxi oxazolina (14)	60
Tabela 6: Resultados dos estudos envolvendo o efeito do solvente no rendimento e estereosseletividade na adição de dietilzinco ao p-clorobenzaldeído com o ligante (14)	67
Tabela 7: Resultados de adição de dietilzinco em aldeídos aromáticos utilizando o ligante (14)	68
Tabela 8: Resultados dos estudos envolvendo o efeito do solvente no rendimento e estereosseletividade na adição de dietilzinco ao p-clorobenzaldeído com o ligante (16)	74
Tabela 9: Resultados de adição de dietilzinco em aldeídos aromáticos utilizando o ligante (16)	75
Tabela 10: Dados espectrais de RMN da $\beta$ -Hidroxi oxazolina (17)	77
Tabela 9: Resultados de adição de dietilzinco em aldeídos aromáticos utilizando o ligante (17)	85

## LISTA DE ABREVIATURAS

**EM:** espectrometria de massa

**RMN <sup>1</sup>H:** ressonância magnética nuclear de hidrogênio

**RMN <sup>13</sup>C:** ressonância magnética nuclear de carbono 13

**DEPT:** Distortionless Enhancement by Polarization Transfer

**NOE:** Nuclear Overhauser effect

**HMBC:** heteronuclear multiple bond correlation spectroscopy

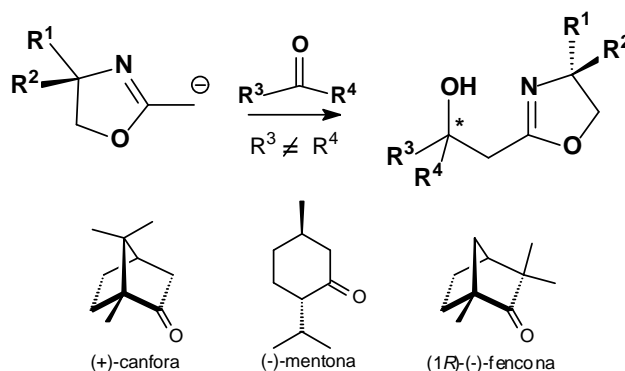
**J:** constant de acoplamento

**H<sub>z</sub>:** hertz

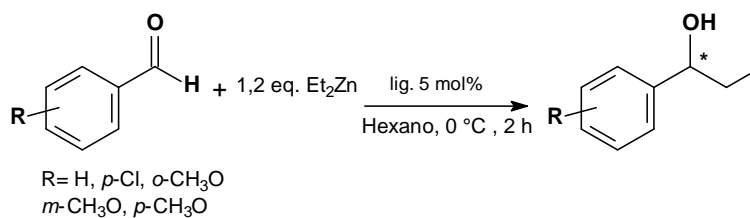
## RESUMO

Existem poucos relatos referentes à utilização de hidroxí oxazolinas como catalizadores quirais em adições estereosseletivas de dietilzinco a aldeídos. Neste trabalho são apresentados os resultados obtidos no estudo de adições estereosseletivas de dietilzinco a aldeídos em presença de  $\beta$ -hidroxí oxazolinas quirais como catalisadores.

As  $\beta$ -hidroxí oxazolinas quirais podem ser facilmente obtidas pela adição do ânion oxazolínico de lítio à carbonilas cetônicas obtendo o produto com bons rendimentos, em uma única etapa reacional. As cetonas utilizadas neste trabalho foram a (-)-mentona, (-)-fencona e (+)-cânfora.



Os excessos enantioméricos obtidos nas reações de adição de dietilzinco a aldeídos aromáticos, na presença dos catalisadores quirais estudados, variaram de 50 a 92%, demonstrando a potencialidade desta classe de ligantes como indutores de quiralidade neste tipo de reação.



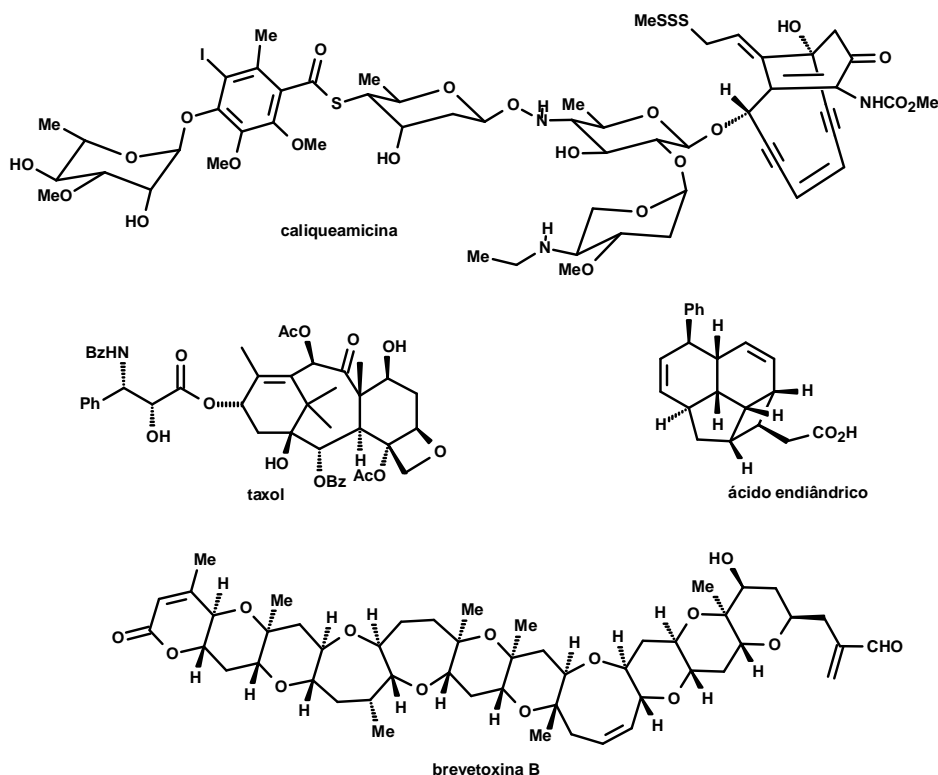
## 1. INTRODUÇÃO

A busca por novos materiais e compostos químicos, inéditos em termos de aplicação, sempre foi uma grande força motriz para pesquisas na área de química. Segundo Noyori “a química não é apenas uma ciência de fazer observações no intuito de compreender melhor a natureza. A nossa ciência é criativa e produtiva gerando substâncias de alto valor a partir de matérias-primas de baixo custo. A nossa saúde e a nossa vida cotidiana tem estado muito relacionadas com substâncias sintéticas de baixo custo que são produzidas em processos passo-a-passo a partir de matérias-primas base oriundas de recursos fósseis e biomassa. Devido à importância crescente destes processos, os químicos devem ser práticos e elegantes, pois a química sintética deve ser intelectualmente lógica e tecnicamente exata e eficaz. Com estes objetivos, uma série de princípios científicos e ferramentas tecnológicas devem ser exploradas. As novas soluções devem estar dentro do limite de condições do nosso planeta, (eles devem ser seguros, ambientalmente corretos e sustentáveis em termos de custos, recursos e energia)<sup>1</sup>.”

As pesquisas na área química de produtos naturais, mesmo sendo muito bem estruturadas e utilizando-se de um número crescente de técnicas instrumentais, deparam-se com um grande desafio no aspecto da elucidação estrutural das novas substâncias encontradas. Com os dados espectrais obtidos através das técnicas de infra-vermelho, ultra-violeta, ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono, espectrometria de massas e difratometria de raios-X, entre outras, é possível atribuir, com relativa segurança, uma estrutura para uma substância inédita isolada.<sup>2, 3, 4, 5</sup> Porém, embora os avanços dos métodos de análise tenham aumentado as informações possíveis de serem obtidas de uma substância inédita, a síntese orgânica desempenha papel

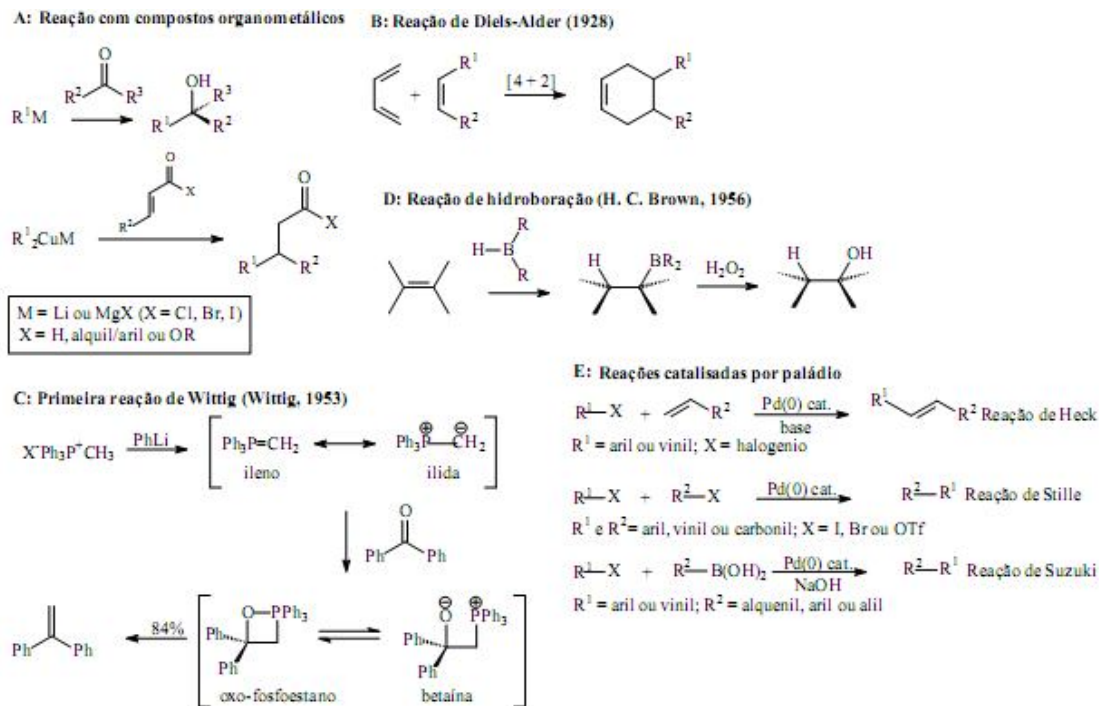
determinante para a confirmação estrutural, pois permite, além da comparação dos dados espectrais do produto natural com os do sintético, a determinação da estereoquímica absoluta e a verificação da atividade biológica desses compostos, nos casos em que isso for pertinente. A síntese orgânica tem experimentado um grau de desenvolvimento e aplicação fantásticos nos últimos anos.

O espectro de realizações neste campo inclui a síntese total de moléculas de grande diversidade funcional e alto grau de complexidade. Como exemplos podem ser citados: ácido endiândrico (1982), caliqueamicina (1992), taxol (1994) e brevetoxina B (1995) (Figura 1). Suas histórias e os conhecimentos em que se baseiam, devem servir para traçar a evolução da arte da química sintética, para sua atual condição.



**Figura 1:** Estruturas da caliqueamicina  $\gamma_1^I$ , taxol, ácido endiândrico, brevetoxina B.

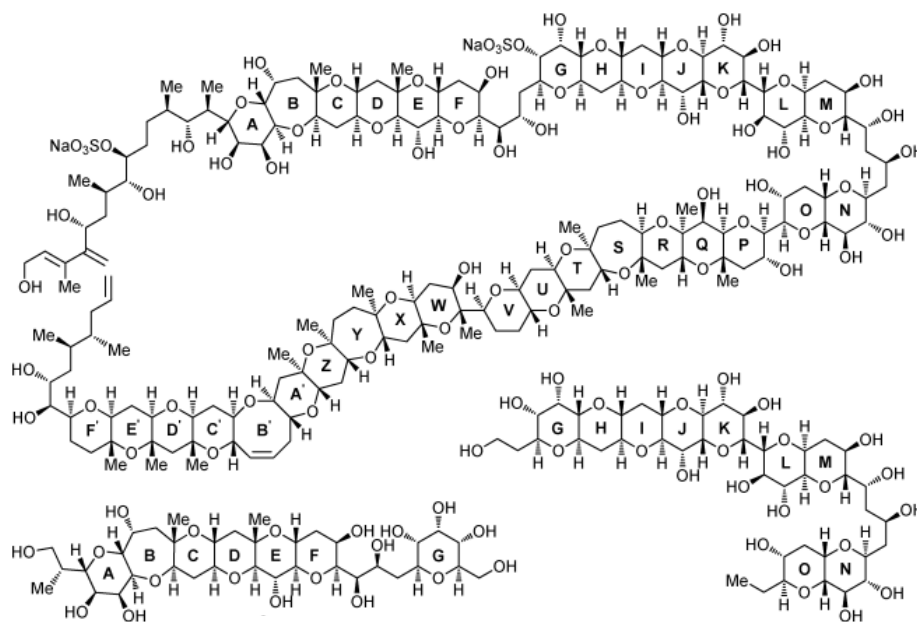
Parte deste desenvolvimento deve-se ao grande número de diferentes reações químicas, reagentes, catalisadores, novas tecnologias, condições experimentais e estratégias sintéticas acumuladas ao longo do último século. Na verdade, o advento da química sintética como um todo deve ser considerado como um dos acontecimentos mais influentes do século XX em termos de seu impacto na sociedade.<sup>2-5</sup> A seguir (Esquema 1) são apresentados alguns tipos de reações desenvolvidas ao longo do último século que contribuíram para este desenvolvimento fantástico que nos deparamos atualmente na área de química sintética.



**Esquema 1:** Reações modernas de síntese

A maitotoxina<sup>2, 3, 5, 6</sup> (Figura 2), por exemplo, que até o momento é o maior e mais tóxico metabólito secundário isolado e caracterizado, atrai grande interesse da comunidade química, e foi detectada pela primeira vez em 1971 no intestino do *Ctenochaetus striatus* (peixe cirurgião). Esta toxina tem causado a contaminação de peixes que intoxicam frequentemente os consumidores de frutos do mar nas regiões litorâneas do Oceano Pacífico.

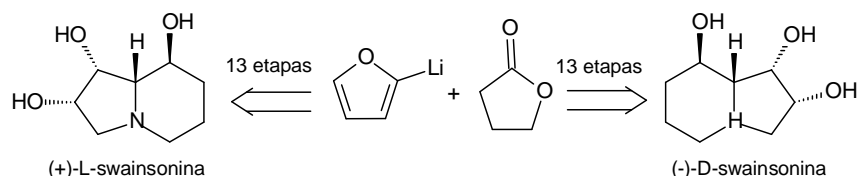
A estrutura da maitotoxina, incluindo a sua estereoquímica absoluta tem sido atribuída com base em espectrometria de RMN, análise de espectrometria de massas e síntese de fragmentos da molécula, seguido por análise de espectrometria de RMN e comparações com os dados do produto natural. Na síntese destes fragmentos tem sido utilizado todo o arsenal de reações disponíveis até o momento na área de síntese orgânica.



**Figura 2:** Estrutura da maitotoxina e de fragmentos sintéticos.

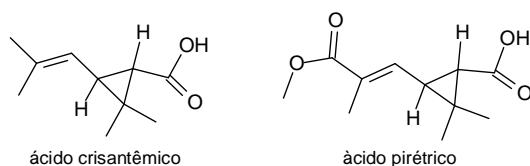


Uma classe de produto natural que tem atraído muito a atenção da comunidade sintética é a dos alcalóides indolizidínicos pelas suas estruturas interessantes e potentes atividades biológicas. A síntese enantiosseletiva de ambos os enantiômeros do produto natural swainsonina indolizínico pode ser realizada em treze etapas (Esquema 2)<sup>7</sup>.



**Esquema 2:** Retrosíntese do composto L e D-swainsonina

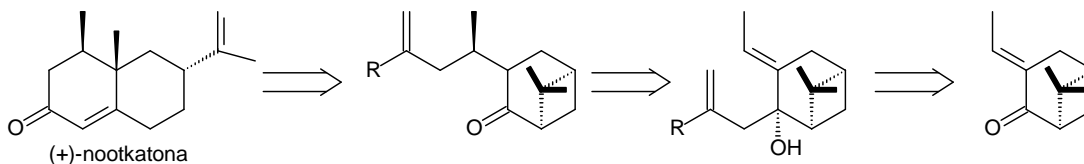
Há uma necessidade constante na descoberta de novos produtos que possuam atividades inseticidas e sem causar efeitos adversos para a saúde e meio ambiente. Tem sido descrito que compostos com estas características são encontrados em algumas plantas e que são vitais para a sua sobrevivência inibindo o ataque de pragas predadoras. Os esforços para a implementação do uso destes compostos que são utilizados com grande sucesso pela natureza tem se tornado cada vez mais intenso nos últimos anos. Apesar de muitas moléculas derivadas de plantas com estas características terem sido identificadas, apenas as piretrinas que são obtidas a partir dos extratos da planta *Chrysanthemum cinerariaefolium* pertencente à família das Asteraceae, estão disponíveis para uso comercial. As piretrinas são ésteres dos ácidos crisantêmico e pirétrico (Figura 3).<sup>8</sup>



**Figura 3:** Estruturas dos ácidos crisantêmico e pirétrico.

Outro produto natural que tem despertado interesse nesta área é o (+)-nootkatona por apresentar marcante atividade repelente e tóxica contra o cupim subterrâneo Formosan. Esta molécula foi isolada pela primeira vez no cerne do cedro amarelo do Alasca, *Chamaecyparis nootkatensis* e mais tarde foi isolada da casca do *Citrus paradise* (toranja), compondo a essência de toranja. No entanto o custo atual do produto natural torna inviável qualquer aplicação industrial que não seja como aroma ou fragrância.

Esta molécula foi sintetizada por vários grupos de pesquisa, porém não apresentando viabilidade econômica. Uma rota sintética assimétrica que vem apresentando resultados economicamente viáveis e podendo ser aplicada industrialmente está sendo proposta pelo grupo de pesquisa de Laine<sup>9</sup>, partindo do (-)- $\beta$ -pineno (Esquema 3).

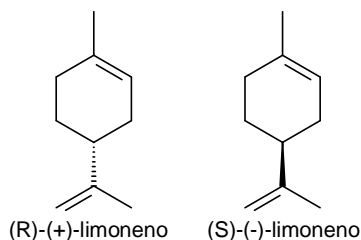


**Esquema 3:** retrosíntese do composto (+)-nootkatona

Por causa da importância das relações espaciais tridimensionais estabelecidas entre uma molécula de baixa massa molecular (por exemplo, um fármaco) e seu local de ação (sítio ativo de uma proteína), tornou-se necessário testar enantiômeros individuais e não a mistura das duas formas. Esta mistura de enantiômeros pode ser difícil de separar, por isso é importante controlar a formação de um dos enantiômeros durante a síntese de um composto com estereocentro definido. Este campo, conhecido como síntese assimétrica, tem crescido ao longo do último meio século.<sup>10</sup> A partir da década de 70, a síntese assimétrica ganhou destaque como método de obtenção de compostos enantiomericamente puros, em substituição à resolução de racematos, pois este

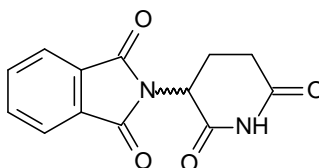
método possibilita a criação de novos estereocentros durante as etapas de síntese proporcionando a preparação de substâncias enantiomericamente puras, através da obtenção exclusiva ou preferencial de um estereoisômero, se constituindo em uma das mais importantes e desafiantes áreas da síntese orgânica contemporânea.<sup>11</sup>

A quiralidade é extremamente importante para a manutenção da natureza e dos organismos vivos, a vida está intimamente ligada à assimetria do carbono. A natureza inerente da quiralidade resulta na extraordinária especificidade dos sistemas biológicos em reconhecer moléculas quirais.<sup>10, 12, 13, 14</sup> Como exemplo simples é possível citar as diferenças entre o cheiro da laranja e do limão que vem do limoneno para os dois casos (Figura 4), diferindo no seu arranjo espacial. Neste caso o enantiômero (*R*) tem cheiro de laranja e o enantiômero (*S*) tem cheiro de limão, que são facilmente diferenciados pelos receptores olfativos.



**Figura 4:** Estereoisômeros do limoneno.

O exemplo clássico da diferenciação de resposta biológica à quiralidade é a talidomida (Figura 5), um dos enantiômeros age contra os incômodos efeitos de náuseas causados nos primeiros meses de gestação em mulheres grávidas, no entanto o outro enantiômero causou defeitos congênitos em fetos, restringia o desenvolvimento dos vasos sanguíneos que se dividem entre os tecidos, e como tal, atualmente está sendo usado contra certos tipos de câncer. Em 1960 era utilizada a mistura racêmica da talidomida num fármaco receitado às gestantes, levando ao nascimento de vários bebês com má formação dos membros inferiores causando problemas em escala mundial.<sup>10</sup>

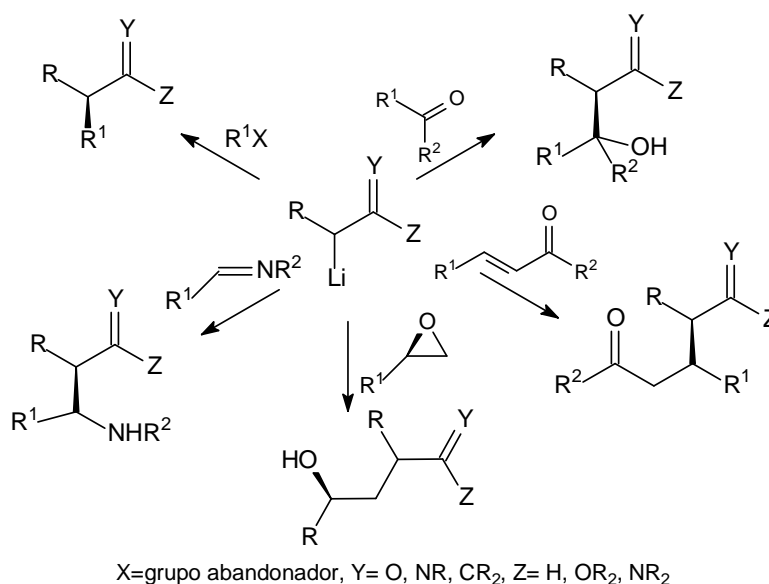


**Figura 5:** Talidomida sem estereoquímica definida.

A enantiodiferenciação é baseada nas diferentes propriedades físicas dos diastereoisômeros formados a partir da interação entre os enantiômeros de um substrato e os receptores biológicos, que são macromoléculas quirais. Esta ação diferenciada dos enantiômeros de uma substância nos organismos vivos levou ao surgimento de processos industriais onde a pureza ótica é fundamental para a qualidade do produto, tais como nas indústrias farmacêutica, alimentícia, de produtos agrícolas e de perfumaria.<sup>15</sup>

No intervalo de 135 anos desde que van't Hoff e Le Bel introduziram os conceitos do modelo do átomo de carbono tetraédrico para explicar a atividade óptica de moléculas orgânicas e fornecer uma base estrutural para a estereoquímica molecular, os cientistas foram fascinados pelo desafio de conseguir o controle da estereoquímica em transformações químicas.<sup>14</sup>

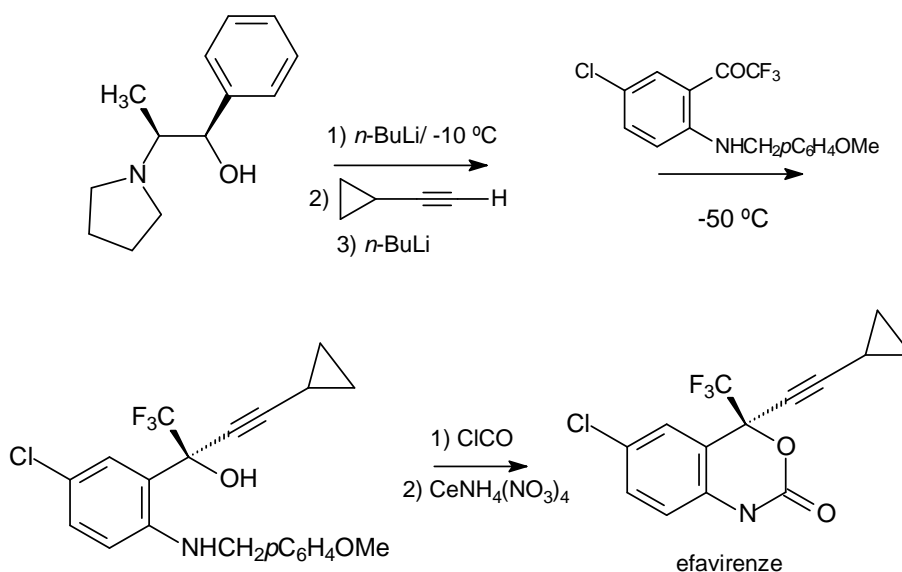
Nas últimas duas décadas têm sido desenvolvidos muitos processos assimétricos eficazes utilizados na síntese de novas moléculas candidatas a fármacos com grande complexidade estrutural e vários estereocentros. Muitos destes processos envolvem espécies de organolítio em etapas assimétricas. Espécies de organolítio geralmente podem ser utilizadas como nucleófilos na formação de ligações assimétricas via reações de alquilação, adições em ligações duplas entre carbono e heteroátomo, condensação aldólica, abertura de epóxidos ou adições de Michael a enonas (Esquema 4).<sup>16</sup>



**Esquema 4:** Reações assimétricas com reagentes organolítio

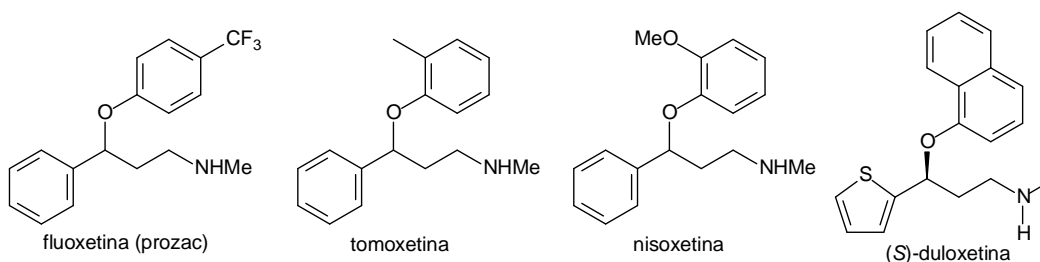
O efavirenze (EFV), descoberto pela Merck Research Laboratories e licenciado pela DuPont Pharmaceuticals, é um anti-retroviral (ARV) usado para o tratamento de HIV/AIDS. O EFV é comercializado como (Bristol-Myers Squibb) Sustiva® e Stocrin® (Merck). A patente original foi obtida em 1996 por Young e colaboradores. A síntese inicial do EFV como racemato foi seguida pela resolução com a imina N-canfânica obtendo o efavirenze com bom grau de pureza enantiomérica (> 98% e.e.).

A síntese comercial do EFV passa pela adição assimétrica de um composto organometálico de lítio utilizando o aminoalcoól 1-(*R*)-2-(*S*)-1-fenil-2-(1-pirrolidinila)propan-1-ol como indutor de quiralidade (Esquma 5).<sup>17</sup>



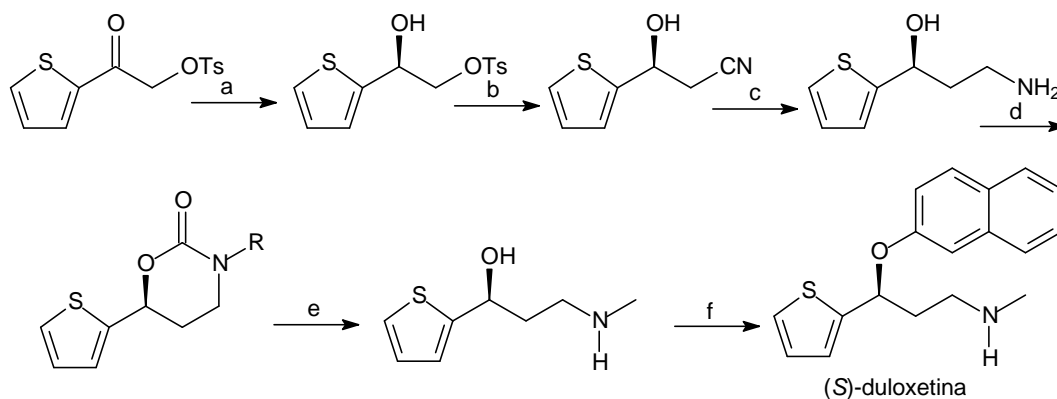
**Esquma 5:** Síntese comercial do fármaco anti-retroviral efavirenze

Os neurotransmissores serotonina e noradrenalina estão intimamente envolvidos em vários processos fisiológicos e neuroquímicos, como os transtornos de depressão e dor. Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina e noradrenalina atualmente são importantes antidepressivos, entre eles se destacam a fluoxetina (prozac), tomoxetina, nisoquetina e duloxetina (Figura 6).<sup>18, 19</sup>



**Figura 6:** Estruturas de antidepressivos.

Eles foram aprovados para comercialização como racematos, mas alguns deles já estão sendo reconstruídos como inibidores quirais derivados dos racematos estabelecidos. Enquanto a fluoxetina e a nisoquetina estão atualmente disponíveis como racematos, a (S)-duloxetina [(S)-N-metil-3-(1-naftiloxi)-3-(2-tienil)-1-propanamina] ganhou aceitação no mercado por ser duas vezes mais potente no processo inibitório da recaptação da serotonina em ratos que o enantiômero (*R*). A (S)-duloxetina é um inibidor duplo da recaptação tanto para a serotonina como para a noradrenalina, sendo eficaz para o tratamento do transtorno depressivo mais elevado e está sendo indicada para o tratamento de stress relacionado com a incontinência urinária. A (S)-duloxetina pode ser obtida com um rendimento químico de 78% e 95% de e.e.(Esquema 6).<sup>19</sup>



**Esquema 6:** Síntese assimétrica do fármaco (S)-duloxetina. a) 10 mmol do tosilato,  $\text{Cp}^*\text{RhCl}[(\text{S}, \text{S})\text{-TsDPEN}]$ ,  $\text{HCO}_3/\text{Et}_3\text{N}$  (razão molar 5/2, 2 mL), EtAc, 3h, 95%, 95% e.e.; b) NaCN, DMSO, 20h, 88%; c)  $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ , THF, refluxo, 2h; d) CDI, DMAP cat.,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 8h, 71% (duas etapas), MeI, NaH, THF, banho de gelo, 6h, 89%; e) LiOH, MeOH- $\text{H}_2\text{O}$ , refluxo, 8h, 84%; f) 1-fluoronaftaleno, NaI, DMSO, 8h, 78%.

Os esforços para controlar a quiralidade de moléculas resultaram em grandes avanços na área de catálise química. O enorme impacto econômico e científico resultante do grande esforço dedicado à síntese assimétrica podem ser subestimados. O desenvolvimento de diversos medicamentos como enantiômeros puros, juntamente com uma variedade de outros compostos biologicamente ativos, incluindo agrotóxicos, feromônios, aromas e fragrâncias não teria sido possível sem os frutos de estudos fundamentados em catálise assimétrica nas últimas décadas.

No entanto, apesar de todas essas conquistas, o número de transformações catalíticas que atingiram o estágio como processo industrial é bastante limitado. Vários dos desafios que permanecem sem solução incluem o desenvolvimento de ligantes e catalisadores de baixo custo que sejam simples de preparar, permitindo a rápida sintonia fina levando a uma transformação química específica. Existem grandes esforços para a expansão da área de catálise no sentido de projetar catalisadores que possam ser otimizados produzindo alta enantiosseletividade.



Praticidade é outra questão fundamental, que ultrapassa os modelos comuns de substratos, especialmente no contexto de síntese total, desenvolvimento de processos, e da química medicinal. Catalisadores quirais que trabalhem em conjunto e que permitam ajuste em cascata, ou conversões de várias etapas com requintado estereocontrole, imitando assim a natureza em algumas de suas vias na elaboração de moléculas quirais complexas, fornecem desafios adicionais. A integração da catálise metálica, organocatálise ou biocatálise oferece ainda mais oportunidades.<sup>14</sup>

Apesar do crescimento explosivo na área de síntese assimétrica e em particular da catálise assimétrica, se for feita uma busca no banco de dados da Maryland Digital Library (MDL) cerca de 50% dos fármacos lançados nos últimos doze anos não contém elementos estereoquímicos, enquanto que os 50% restante têm pelo menos um estereocentro definido. Drogas com vários centros estereogênicos são menos comuns e geralmente são limitados a algumas classes bem estabelecidas, como inibidor de protease viral. Parece que os novos métodos sintéticos enantiosseletivos não causaram grandes revoluções na maneira de desenvolver e produzir drogas. Entretanto uma mudança de paradigma é bem evidente na questão dos enantiômeros. A partir de 1992 pela declaração da FDA houve uma diminuição no desenvolvimento de drogas como racematos. Claramente, o custo adicional de produção de um único enantiômero é quase sempre menor que os gastos necessários para o desenvolvimento do perfil toxicológico e farmacocinético dos estereoisômeros indesejados, as drogas como racematos praticamente não são mais registradas. Esta tendência da utilização de drogas como enantiômero puro tornou a síntese assimétrica como uma das principais ferramentas para o desenvolvimento e produção de medicamentos.<sup>20</sup>

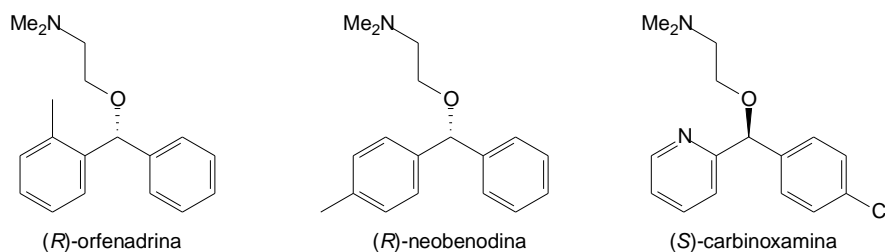
As formas clássicas no melhoramento das reações de síntese demandam o desenvolvimento de novos reagentes para desenvolver um novo catalisador, ou para esclarecer detalhes sobre o mecanismo que por sua vez, permitem uma alteração nas condições melhorando a relação entre catalisador e rendimentos obtidos. No entanto, nos últimos anos, uma variedade de avanços científicos e metodológicos têm sido descritos visando aumentar as facilidades e praticidades em síntese e em processos relacionados com a separação. Assim como a química teve uma extraordinária evolução nas décadas de 1960 e 1970 permitindo o desenvolvimento de uma grande quantidade de novas reações de síntese e catalisadores, no momento as atenções devem estar direcionadas para os conceitos da Química Verde, onde a nova química não necessariamente utiliza novas reações, e sim sejam adotadas práticas menos agressivas ao meio ambiente como: utilização de menos solvente, solventes menos tóxicos, fazer reações em estado sólido, utilizar líquidos iônicos, utilizar microondas, utilizar peróxido de hidrogênio como oxidante, catalisadores mais eficientes entre outras práticas que podem tornar uma reação mais verde, se é que este termo pode ser usado pela nossa ciência, “a química”.<sup>21-26</sup>

Uma classe de substâncias que desperta grande interesse nestas áreas é a dos alcoóis quirais secundários. Os alcoóis quirais secundários são freqüentemente encontrados em produtos naturais, e são de grande interesse para a indústria farmacêutica,<sup>27</sup> pois são importantes blocos de construção quirais para a síntese de produtos naturais e drogas.<sup>28-30</sup>

Varias das moléculas apresentadas anteriormente são alcoóis quirais ou são derivadas de alcoóis quirais, demonstrando a importância dos mesmos na atual fase de desenvolvimento das ciências ligadas à química, seja para a obtenção de moléculas simples com baixo número de estereocentros definidos

como o efavirenze<sup>17</sup> (Esquema 5) ou a (S)-duloxetine<sup>19</sup> (Esquema 6), ou ainda para a obtenção de moléculas com vários estereocentros definidos e alto grau de complexidade como a caliquamicina  $\gamma_1^1$ , taxol, brevetoxina<sup>5</sup> (Figura 1) e maitotoxina<sup>2, 3, 5, 6</sup> (Figura 2).

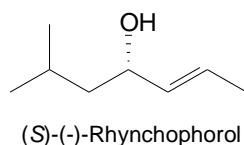
Alcoóis diarílicos quirais desempenham um papel importante na síntese de compostos biologicamente ativos, tais como orfenadrina, neobenodina, carbinoxamina (Figura 7),<sup>31, 32</sup>



**Figura 7:** Estruturas de alcoóis diarílicos quirais bioativos.

Como os alcoóis quirais estão amplamente distribuídos na natureza eles podem ser encontrados tanto em plantas como em animais.

Até onde se conhece, os insetos estão entre os seres que mais utilizam os odores para desempenhar atividades durante sua existência, tendo esses um papel determinante na localização de presas, na defesa e agressividade, na seleção de plantas hospedeiras, na escolha de locais para ovoposição, na corte e no acasalamento, na organização sociais e em diversos outros comportamentos.<sup>33</sup> Os alcoóis quirais fazem parte dos compostos utilizados pelos insetos em seus sistemas de comunicação. Exemplo da utilização de álcoois secundários como mensageiros químicos na comunicação de insetos é o rincoforol, feromônio de agregação da broca-do-olho do coqueiro, *Rhynchophorus palmarum* L (Coleoptera: Curculionidae). Na ocasião da determinação estrutural do feromônio foi verificado que o inseto produz o estereoisômero S, com pureza ótica de 98% (Figura 8).<sup>34</sup>



**Figura 8:** Estrutura do feromônio de agregação do *Rhynchophorus palmarum* L.

### 1.1. CATÁLISE ASSIMÉTRICA

Ao longo dos últimos 20 anos, ocorreu um crescimento explosivo nas pesquisas na área de síntese orgânica catalítica. O objetivo da síntese catalítica enantiosseletiva é produzir compostos quirais, a partir de substratos aquirais, explorando a presença de ligantes quirais.<sup>35, 36</sup>

No final da década de 1990 Sorensen e Nicolaou no livro *Classics in Total Synthesis* definiram catálise assimétrica afirmando que “em uma reação catalítica assimétrica uma pequena quantidade de um catalisador enantiomericamente puro, uma enzima ou um complexo sintético de metal de transição solúvel são usados para produzir grandes quantidades de um composto opticamente ativo a partir de precursores que podem ser quirais ou não”. Esta visão passou por alterações, pois a catálise assimétrica moderna está apoiada em três bases:<sup>37</sup> a biocatálise, a catálise metálica e a organocatálise.

A catálise assimétrica é amplamente utilizada na obtenção de alcoóis quirais, sendo que os mesmos são obtidos principalmente através de reações de redução catalítica assimétrica de cetonas, epoxidações estereosseletivas, condensação aldólica por organocatálise e adição estereosseletiva de compostos diorganozinco a aldeídos em presença de ligantes quirais.

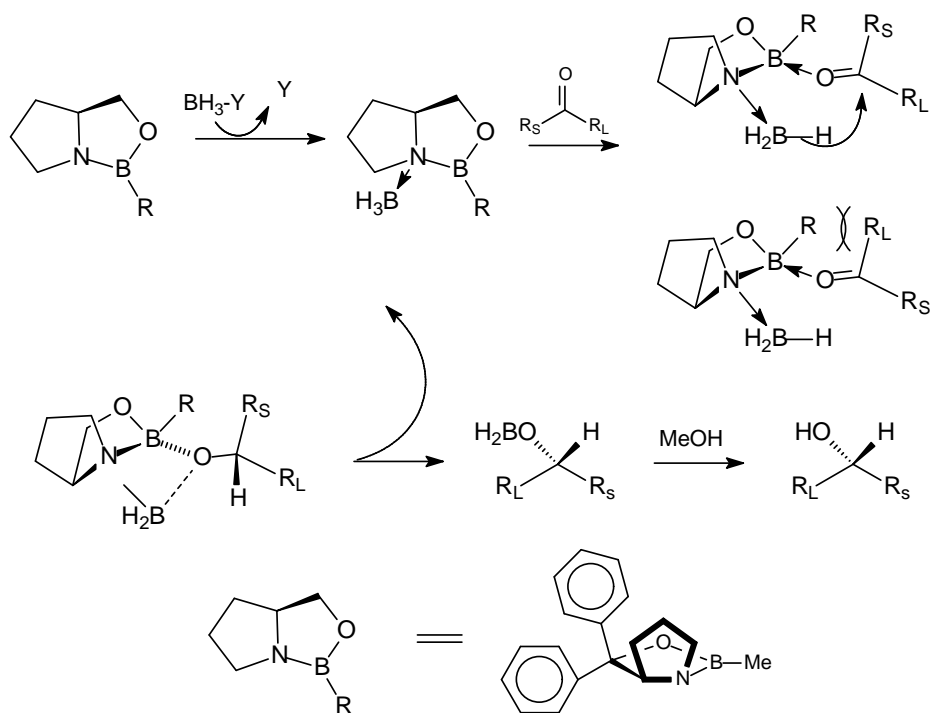
### 1.1.1. REDUÇÃO CATALÍTICA ASSIMÉTRICA DE CETONAS

Um dos métodos mais simples e mais conveniente para a obtenção de alcoóis quirais é através da redução assimétrica de cetonas pro-quirais com hidretos metálicos. Para este fim têm sido descrito um grande número de agentes de redução assimétrica, que são principalmente hidretos quirais modificados de alumínio ou boro. Apesar dos bons resultados obtidos, muitos destes reagentes encontram algumas desvantagens em aplicações industriais, pela necessidade de quantidades estequiométricas do agente redutor tornando o processo problemático e caro, sendo necessário assim o desenvolvimento de processos catalíticos assimétricos para a redução de cetonas.<sup>29</sup>

Um dos métodos mais difundido para esta finalidade é a utilização de oxazaboralidinas tendo reagentes boranos como fonte de hidreto desenvolvido por Corey em 1987.<sup>38</sup> Um grande número de reduções assimétricas e aplicações sintéticas utilizando esta metodologia têm sido estudadas intensamente ao longo das últimas duas décadas. Este método provou ser muito eficaz e conveniente em redução catalítica assimétrica de uma variedade de cetonas, incluindo aril alquil cetonas e várias cetonas aromáticas funcionalizadas, gerando alcoóis com alta enantiosseletividade. No entanto, o método é pouco eficaz para a redução de cetonas lineares. Por outro lado o borohidreto de sódio é barato, altamente seletivo, estável, seguro ao manuseio e apresenta baixa agressividade ao meio ambiente.

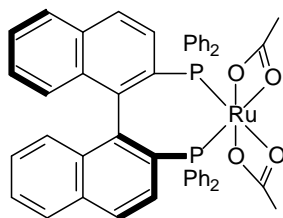
A estereosseletividade da redução é dirigida pela estereoquímica do catalizador derivado do prolinol (Esquema 7).<sup>29, 39, 40</sup> Quando a carbonila da cetona se complexa com o catalisador, a aproximação se dá de tal forma que o impedimento estérico entre o grupamento **R** ligado ao boro e os grupamento **R** da cetona pro-quiral sejam minimizados ao máximo. Desta forma o grupo menos

volumoso da cetona é posicionado preferencialmente nas proximidades do **R** ligado ao boro, enquanto que o grupo mais volumoso tem aproximação de forma a minimizar a repulsão com o grupo ligado ao boro, desta forma levando a uma alta estereosseletividade.



**Esquema 7:** Redução assimétrica de aldeídos com catalisador quiral de boro

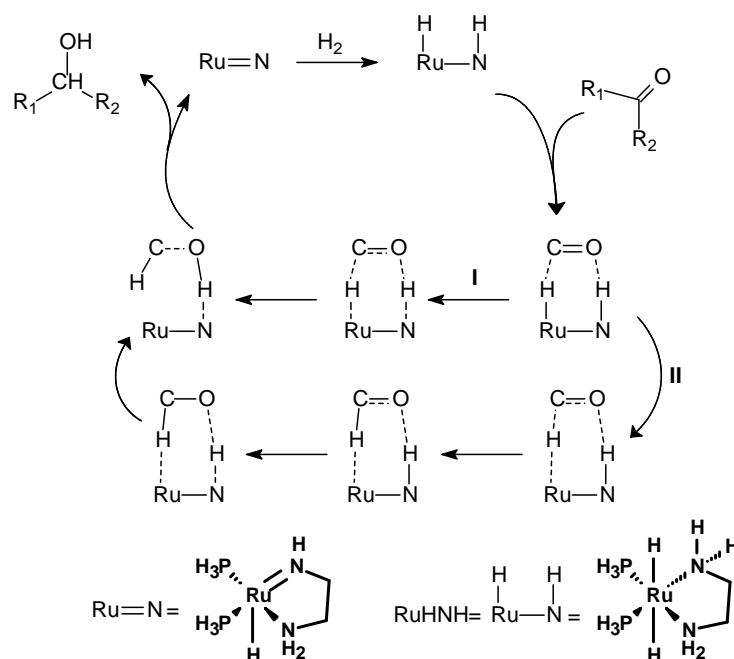
Reações assimétricas catalisadas por complexos de metais de transição são a base para uma vasta gama de transformações estereosseletivas. A chave para este sucesso foi o desenvolvimento de ligantes quirais capazes de controlar a regio-, diastereo-, e enantiosseletividade.<sup>14</sup> O catalisador de hidrogenação assimétrica BINAP-Ru (Figura 9) vem sendo amplamente empregado na produção de importantes compostos quirais tais como fármacos, agroquímicos, flavorizantes, aromas e suplementos para a saúde. Apesar do H<sub>2</sub> ser a menor molécula, tem um enorme potencial técnico científico. A hidrogenação assimétrica constitui o elemento central da tecnologia quiral. Vários compostos enantio-enriquecidos são produzidos industrialmente e de forma ambientalmente correta sem emissão de resíduos ou sub-produtos.<sup>41-47</sup>



**Figura 9:** Complexo Ru(AcO)<sub>2</sub>[(S)-binap].

Catalisadores bifuncionais como complexos Ru-diamina foram desenvolvidos e introduzidos pelo grupo de pesquisa de Noyori com alta reatividade e enantiosseletividade em hidrogenação de cetonas aromáticas pró-quirais. Estes tipo de complexo permite a redução catalítica assimétrica da carbonila resultando em alcoóis secundários enantiomericamente puros de forma simples com altos rendimentos e com baixo custo.. Os e.e. obtidos com cetonas aromáticas demonstram ótimos resultados, no entanto com dialquil cetonas simples os rendimentos e e.e. são bem menos expressivos.<sup>41-47</sup>

O mecanismo de hidrogenação desta reação tem sido estudado intensamente tanto empiricamente como por cálculos teóricos.<sup>43</sup> Pelos estudos mecanísticos foi possível verificar que a reação de catálise ocorre sem a coordenação direta do substrato ao centro metálico. Inicialmente o  $H_2$  se complexa ao catalisador pelo centro metálico e ao nitrogênio amínico, na sequência a hidrogenação da carbonila ocorre pela transferência do hidreto ligado ao Ru e o próton ligado à amina é transferido ao oxigênio, gerando o álcool e regenerando o catalisador (Esquema 8).



**Esquema 8:** Ciclo catalítico de redução assimétrica de aldeídos com Rutênio

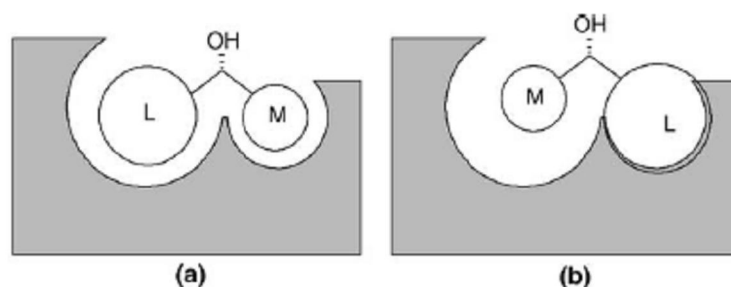


### 1.1.2. RESOLUÇÃO DE RACEMATOS

Considerando a grande variedade de métodos eficientes para a preparação de compostos enantiomericamente puros, os métodos sintéticos racêmicos ainda são mais simples e mais rápidos. Pequenas quantidades de enantiômeros puros podem ser obtidos facilmente por HPLC quiral e submetidos a testes preliminares. Os problemas surgem quando um dos compostos demonstra eficácia e quantidades maiores são necessárias com urgência. Neste caso a resolução ótica de um racemato se torna mais viável que o desenvolvimento de uma rota sintética enantiosseletiva.<sup>48</sup> Apesar de não ser tão simples, racematos de alcoóis podem ser resolvidos tanto por via química como por biocatálise.<sup>49</sup>

Nos últimos anos, tem havido um grande aumento no número de publicações na área de reações catalisadas por lipase realizada em solventes orgânicos comuns, líquidos iônicos ou solventes não-convencionais. Grande parte destas publicações está relacionada com o reconhecimento da comunidade de química orgânica do potencial da biocatálise como técnica na obtenção de compostos oticamente puros para síntese orgânica. As pesquisas têm demonstrado que reações catalisadas enzimaticamente são mais seletivas e eficientes que muitos análogos sintéticos.<sup>50, 51</sup>

A enantiosseletividade para substratos que contêm um substituinte pouco volumoso e outro volumoso para alcoóis (Figura 10) é explicada pela suposição de que quando o álcool secundário é submetido à resolução por uma lipase, o enantiômero de reação mais rápida se liga ao sítio ativo da enzima com uma maior eficiência em relação ao outro (Figura 10a). Quando o outro enantiômero reage com a enzima, o substrato é forçado a acomodar seu substituinte mais volumoso no sítio ativo com menor espaço (Figura 10b). Desta forma, o impedimento estérico entre o substituinte volumoso e a cavidade menor do sítio ativo, dificulta a formação deste intermediário, diminuindo a velocidade de reação para este enantiômero.<sup>50, 52</sup>

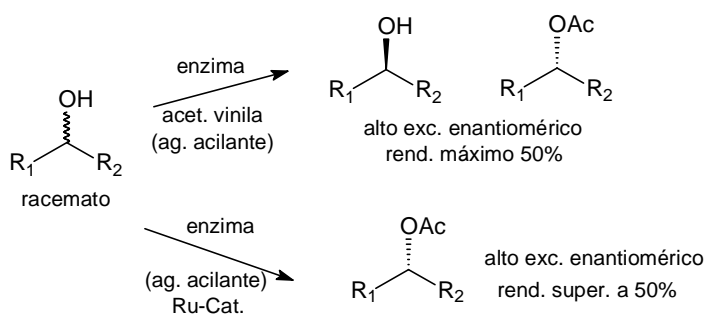


**Figura 10:** (a) Enantiômero de reação mais rápida e (b) enantiômero de reação mais lenta no modelo sítio ativo para lipases derivado da regra de Kazlauskas<sup>50, 52</sup>

Além das diferenças de tamanho dos substituintes para a acomodação no sítio ativo da enzima, a relação hidrofiliicidade/hidrofobicidade, tanto no sítio ativo quanto no substrato, que pode ser alterada por mutações em aminoácidos, também determina a enantio e regiosseletividade.<sup>53</sup>

Independentemente da direção da reação (hidrólise ou esterificação), enantiômeros (*R*) reagem mais rapidamente do que os enantiômeros (*S*) para a maioria das lipases. Em 1998 LANG e colaboradores<sup>54</sup> confirmaram esta tendência para a lipase de *Pseudomonas cepacia*, pois a enzima apresentou sete vezes mais atividade para o enantiômero (*R*) do que para o seu homólogo (*S*), pela análise do tempo de reação com inibidores.

Entre as transformações mais efetuadas com enzimas envolve a resolução de álcoois racêmicos<sup>55, 56</sup>. A enzima NOVOZYME 435, também denominada CAL-B, tem sido muito explorada devido aos altos excessos enantioméricos dos produtos obtidos e também devido ao fato de facilitar a separação da enzima do meio reacional, geralmente feita por simples filtração, tendo em vista se tratar de uma lipase imobilizada em matriz polimérica. Um inconveniente para este tipo de reação consiste no rendimento químico que pode chegar no máximo a 50%. Este fator limitante tem sido resolvido através de uma metodologia que permite efetuar este tipo de resolução na presença de complexos de Rutênio (II),<sup>55, 56</sup> que através de uma seqüência de oxidação e redução do álcool enriquecido que permanece no meio reacional, permite que o rendimento químico do acetato quiral possa chegar a valores próximos de 90%, processo este conhecido como resolução enzimática dinâmica, efetuado na presença de complexos de Rutênio (II) (Esquema 9).

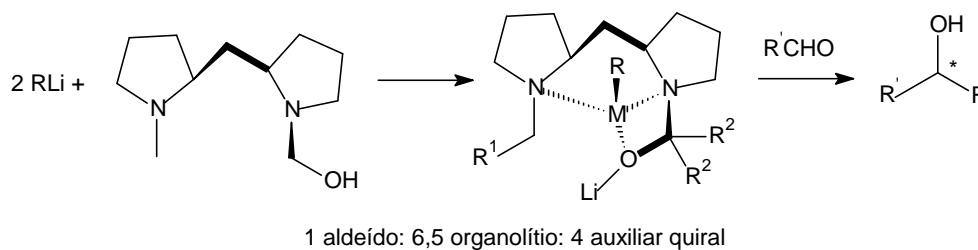


**Esquema 9:** Resolução enzimática de álcoois

### 1.1.3. REAÇÕES ASSIMÉTRICAS COM ORGANOMETÁLICOS

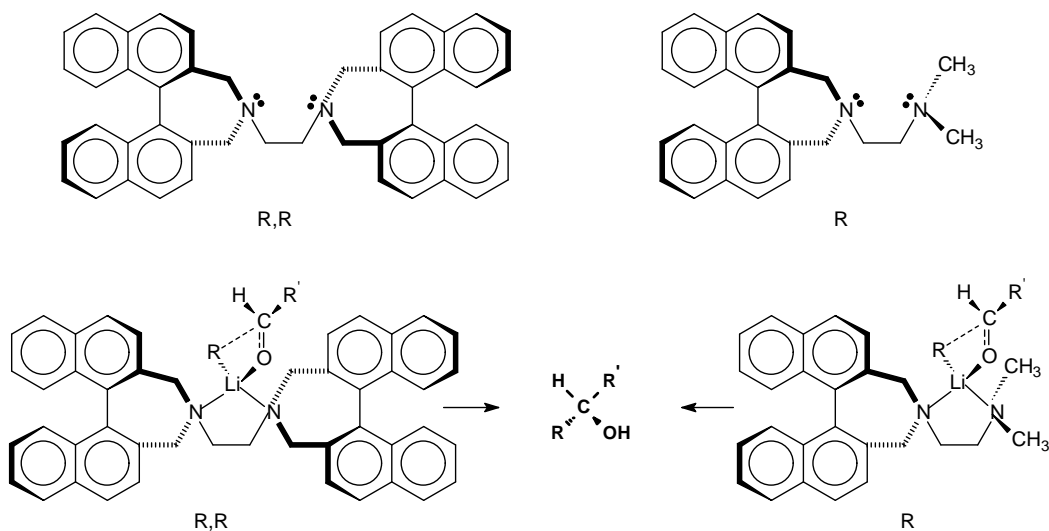
Ânions de lítio,<sup>16, 17, 58-60</sup> magnésio,<sup>37, 61</sup> zinco<sup>62</sup> e estanho<sup>63</sup> de uma série de compostos orgânicos têm sido adicionados de maneira estereosseletiva a aldeídos, na presença de ligantes quirais. No entanto, em muitos casos o processo requer quantidades estequiométricas ou excesso da fonte quiral.<sup>16, 17, 59, 60</sup> A formação de ligação carbono-carbono enantiosseletivamente tem sido um dos grandes desafios da síntese orgânica.

Em 1978 Mukaiyama e colaboradores descreveram a metodologia de obtenção de álcoois quirais pela adição de compostos organolítio e organomagnésio a aldeídos, utilizando um ligante quiral derivado da prolina como indutor de assimetria (Esquema 10). No entanto esta metodologia mostrou-se inviável economicamente por necessitar de 6,5 equivalentes do composto organometálico e 4 equivalentes do ligante quiral em relação ao aldeído.<sup>59</sup>



**Esquema 10:** Adição estereosseletiva de organolítio a aldeídos

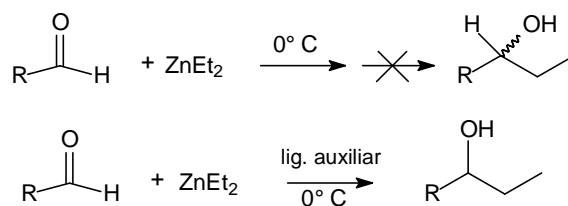
Em 1981 Mazaleyrat e Cram descreveram outra metodologia de obtenção de álcoois quirais pela adição de reagentes organolítio a aldeídos em presença de ligantes quirais derivados do Binol como indutor de assimetria (Esquema 11). Neste caso a metodologia também não apresentou viabilidade por ser necessário uma proporção elevada tanto do ligante quanto do reagente organolítio em relação ao aldeído.<sup>60</sup>



**Esquema 11:** Adição estereosseletiva de organolítio a aldeídos

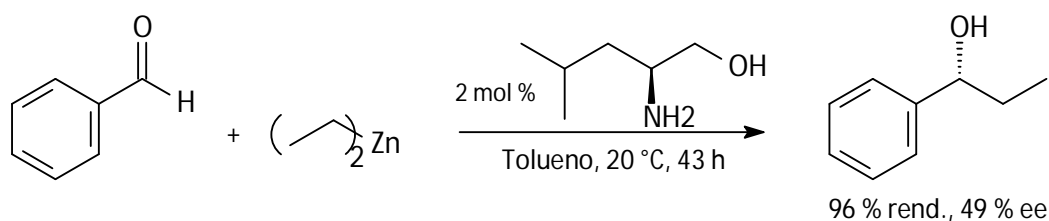
Nos últimos anos têm sido possível obter vários álcoois quirais com altos excessos enantioméricos (e.e.) nas adições de dietilzinco a aldeídos usando catálise enantiosseletiva.<sup>27, 31, 32, 64-72</sup> As adições dos reagentes dialquilzinco a aldeídos têm sido estudadas mais intensamente nos últimos anos, por ser possível obter melhores excessos enantioméricos comparados com os ânions de outros metais.

Os reagentes dialquilzinco monoméricos são inertes aos compostos carbonílicos, mas as reatividades destes reagentes podem ser aumentadas pela modificação estrutural adequada conseguida com ligantes auxiliares<sup>73-77</sup> (Esquema 12), que aceleram a reação com substratos carbonílicos.



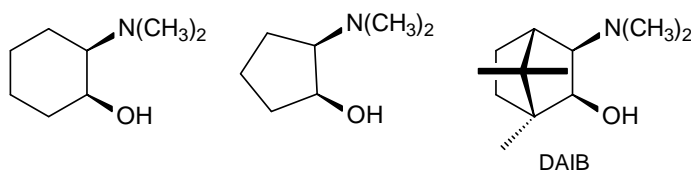
**Esquema 12:** Catálise de Noyori

Em 1984 Oguni e Omi<sup>78</sup> descobriram que uma pequena quantidade de (S)-leucinol (2 %) catalisava a adição estereosseletiva de adição do dietilzinco ao benzaldeído, que ocorreu com rendimento químico de 96% e excesso enantiomérico (e.e.) de 49%, como é mostrado no (Esquema 13). Trata-se da primeira reação deste tipo relatada, usando um amino álcool como catalisador.



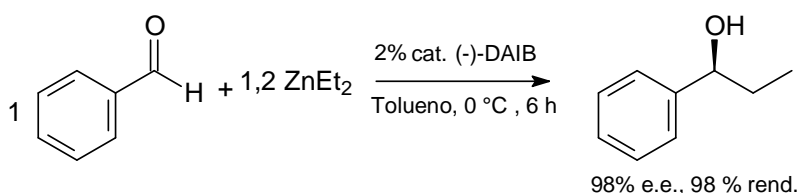
**Esquema 13:** Primeira adição estereosseletiva de dietilzinco a aldeído

Após a descoberta de Oguni e Omi, em 1986 Noyori e colaboradores<sup>73</sup> desenvolveram um estudo de avaliação do potencial de ativação dos reagentes dialquilzinco frente a uma variedade de β-amino álcoois impedidos estericamente (Figura 11).



**Figura 11:**  $\beta$ -amino álcoois quirais.

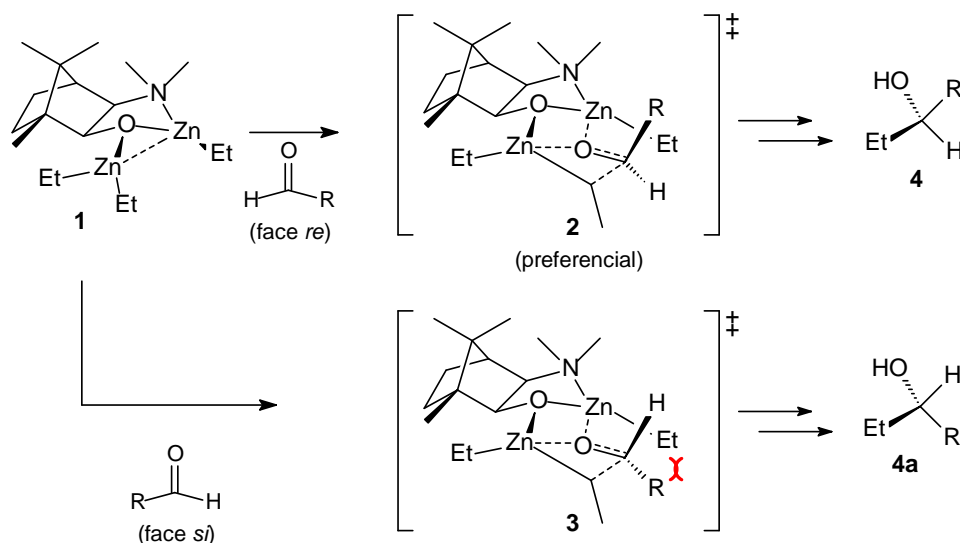
Neste estudo descobriram que o (-)-3-exo-dimetilaminoisoborneol [(-)-DAIB] poderia ser usado como auxiliar quiral em adições de dialquilzinco a aldeídos, sendo o primeiro ligante quiral a induzir alta enantiosseletividade. Em presença de 2 mol % de (-)-DAIB, a adição do dietilzinco ao benzaldeído, a 0 °C e usando tolueno como solvente, produziu o (S)-1-fenilpropanol em 98% de excesso enantiomérico (e.e.) e 98% de rendimento químico (Esquema 14).<sup>73</sup>

**Esquema 14:** Catálise de Noyori

Notavelmente, o caráter catalítico desta reação foi determinado quando o grupo de pesquisa de Noyori,<sup>74</sup> em 1989, efetuou estudo sistemático sobre a influência da quantidade de cada espécie no curso reacional. Quando o benzaldeído foi colocado em contato com o dietilzinco a 0 °C em tolueno, numa relação de 1: 1: 1 ou 1: 2: 2 de benzaldeído, dietilzinco e (-)-DAIB, observou-se que o aldeído era consumido lentamente, levando à obtenção apenas do álcool benzílico, não sendo detectado produto de adição do grupamento etila. No entanto, quando a concentração de dietilzinco foi duplicada em relação ao (-)-DAIB, a reação de adição se processou sem problemas, conforme descrito acima sob condições catalíticas, levando ao álcool desejado com 98% e.e. e 88% de rendimento químico. Estes resultados indicam que duas espécies de zinco são responsáveis pela reação de alquilação por molécula de aldeído.

Os aminoálcoois são constituintes importantes no desenvolvimento de ligantes quirais para a adição de dialquilzinco a aldeídos. A partir destes estudos Noyori e colaboradores<sup>74, 79-82</sup> e outros pesquisadores<sup>83-85</sup> conduziram extensivos estudos experimentais e teóricos sobre o mecanismo de adição de dialquilzinco a aldeídos.

No ciclo catalítico proposto por Noyori, o (-)-DAIB dirige o curso estereoquímico da reação (esquema 15). A reação entre o dietilzinco e o ligante quiral (-)-DAIB leva à formação do catalisador quiral **1**. O ataque de **1** à face *re* do substrato pró-quiral gera o estado de transição **2**, enquanto o ataque à face *si* do substrato pró-quiral conduz ao estado de transição **3**. Os estados de transição **2** e **3** são competitivos e diastereoisoméricos e, portanto, de energias diferentes. Nessas espécies, a rigidez do sistema é devida a uma quelação do zinco com o oxigênio da carbonila. A maior interação entre a etila e o grupo R em **3** faz com que o estado de transição **2** seja preferencial e menos energético do que **3**. O grupo etila desse complexo de zinco quiral é transferido de forma enantiosseletiva à face *re* do substrato pró-quiral.<sup>15</sup>

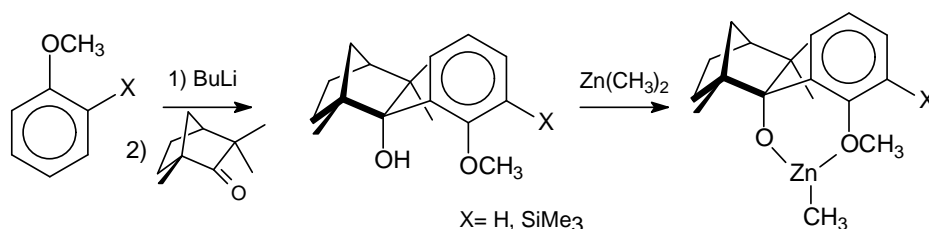




**Esquema 15:** Proposta mecanística da catálise de Noyori

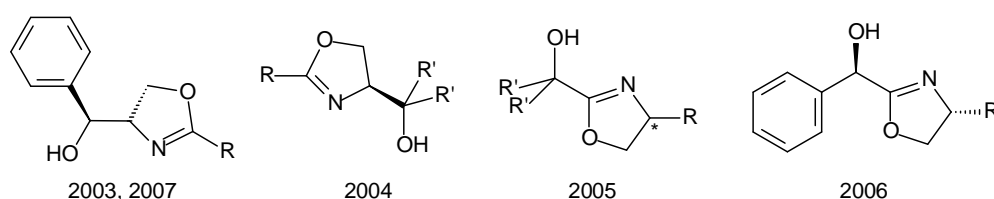
Além de dirigir o curso estereoquímico da reação, o (-)-DAIB acelera a reação por complexação com o dietilzinco. De fato, para que um ligante quiral (como o (-)-DAIB) possa ser empregado em quantidades catalíticas, é necessário que a reação entre o substrato pró-quiral e o reagente aquiral (dietilzinco) seja bastante lenta, de modo a permitir que o reagente aquiral dietilzinco se complexe com o ligante quiral (-)-DAIB antes de atacar o substrato pró-quiral. Por exemplo, uma vez que os reagentes de Grignard ( $\text{RMgBr}$ ) e os compostos organolítio ( $\text{RLi}$ ) adicionam-se rapidamente à carbonila, um ligante quiral não poderia ser usado em escala catalítica, pois o excesso desses organometálicos reagiria com a carbonila do substrato pró-quiral levando à formação do álcool esperado como uma mistura racêmica. Isso, evidentemente, causaria uma diminuição no % e.e. do álcool formado ao se usar o ligante quiral em escala catalítica.<sup>15</sup>

Em 2000 Goldfuss e Steigelmann<sup>86</sup> desenvolveram estudos com complexos de zinco usando ligantes derivados da fencona e dietilzinco (Esquema 16).<sup>86, 87</sup> Este trabalho impulsionou estudos para o desenvolvimento de novos ligantes impedidos estericamente com potencialidade no uso como catalisador com reagentes dialquilzinco frente a aldeídos para a obtenção de alcoóis secundários quirais.



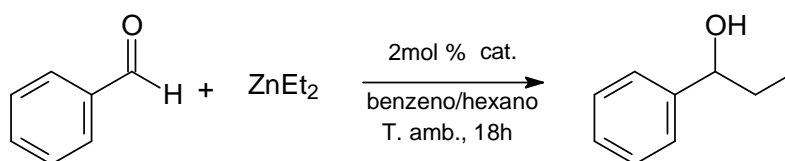
**Esquema 16:** Catalisador derivado da Fencona

Com o crescimento das pesquisas no desenvolvimento de aminoalcoois quirais que possam ser utilizados como catalisadores em reações de adição de reagentes diorganozinco a aldeídos de forma estereosseletiva, também foram feitos estudos do potencial como catalisadores de algumas oxazolinas hidroxiladas sendo que as mais comuns são as  $\alpha$ -hidroxi oxazolinas (Figura 12).<sup>88-92</sup> Os resultados de excessos enantioméricos obtidos nestes estudos foram de moderados a bons.



**Figura 12:** Oxazolinas hidroxiladas utilizadas como catalisadores em adição de reagentes diorganozinco.

Em 2006 Kazmaier e Bauer<sup>93</sup> descreveram resultados obtidos com a utilização de  $\alpha$ -hidroxi oxazolinas como ligantes quirais em catálise estereosseletiva, na obtenção de álcoois quirais pela adição de dietilzinco ao benzaldeído com alto e.e. (Esquema 17).

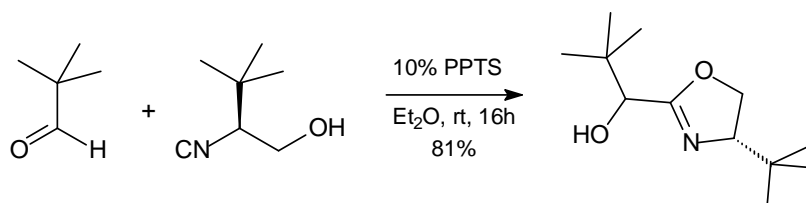


**Esquema 17:** Catálise de adição estereosseletiva de dietilzinco com  $\alpha$ -hidroxi oxazolinas

Os estudos foram realizados com  $\alpha$ -hidroxi oxazolinas opticamente puras e com a mistura racêmica. Os resultados apresentados são interessantes, pois quando foi usado um dos estereoisômeros do ligante o e.e. do álcool obtido foi de 94%, no entanto com o outro estereoisômero do ligante o e.e. do álcool obtido com configuração inversa não chegou a 25%, mas quando foi usado a mistura

racêmica das  $\alpha$ -hidroxi oxazolinas na catálise, o e.e. do álcool formado chegou a 92% (Tabela 1), demonstrando que um dos intermediários formado é mais estável que o outro, sendo que este intermediário de menor estabilidade tem participação mais efetiva na catálise, como descrito em vários trabalhos<sup>75, 79-82, 85, 86</sup> de estudo do mecanismo de catálise com auxiliares quirais e dialquilzinco.

As  $\alpha$ -hidroxi oxazolinas são obtidas pela reação de condensação de isonitrilas derivadas de aminoalcois quirais com aldeídos adequados (Esquema 18).<sup>93</sup>

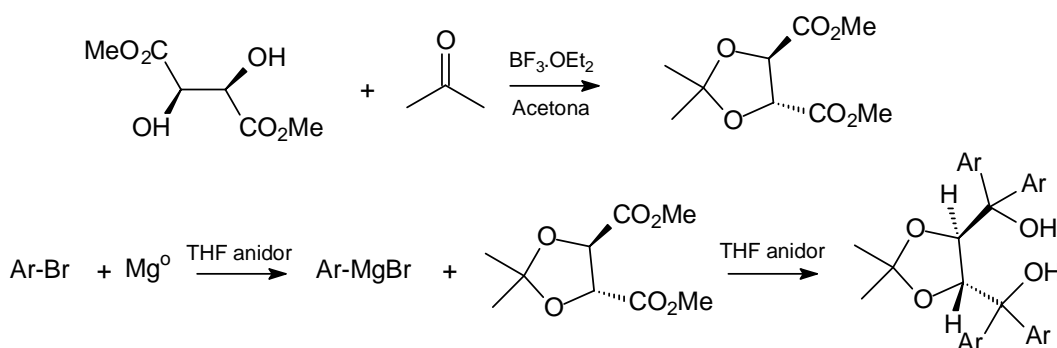


**Esquema 18:** Síntese de  $\alpha$ -hidroxi oxazolinas

**Tabela 1:** Taxa de conversão do benzaldeído em álcool com os respectivos excessos enantioméricos e configuração frente aos ligantes usados.

Entrada	Ligante	Conversão (%)	e.e. (%)	Configuração
1	 (S,S)	88	23	R
2	 (R,S)	100	94	S
3	 (R/S,S)	100	92	S

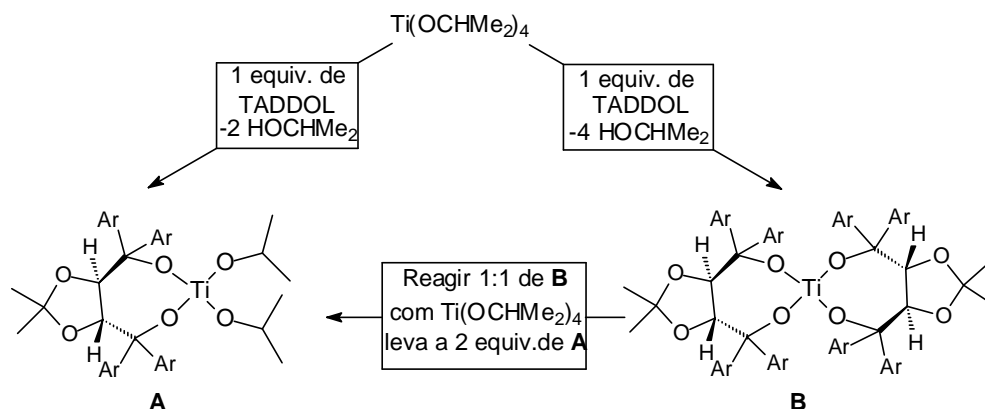
A maior parte dos estudos tem se concentrado no uso de  $\beta$ -aminoálcoois como ligantes quirais obtendo-se excelentes resultados.<sup>94</sup> No início da década de 1990 Seebach e colaboradores<sup>95-98</sup> desenvolveram uma série de catalisadores de complexos de titânio com tetra-arildioxolanodimetanol (TADDOL) obtendo excelentes resultados nas adições de dietilzinco a aldeídos. O TADDOL pode ser sintetizado a partir do (*R,R*)-ácido tartárico ou (*R,R*)- dimetil tartarato com formação do cetal e posterior adição de quatro equivalentes de um aril grignard apropriado ao éster formando o diol derivado do (*R,R*)- ácido tartárico (Esquema 19).<sup>99, 100</sup>



**Esquema 19:** Síntese do TADDOL

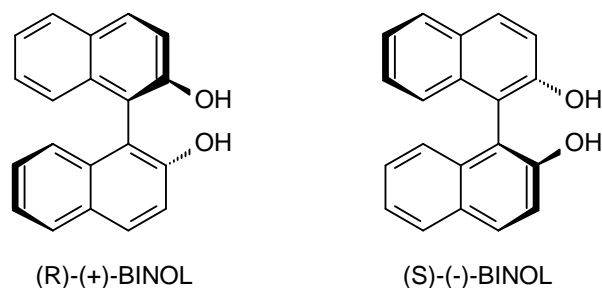
O uso dos complexos de titânio e TADDOL em reações de adição de dialquilzinco a aldeídos tem apresentado excelentes resultados na formação de alcoóis quirais com altos e.e. A razão enantiomérica (re) em alguns casos pode chegar a 99:1, para certos aldeídos.

Os complexos de titânio têm sido preparados com o correspondente derivado do (*R,R*)-ácido tartárico e tetraisopropóxido de titânio em atmosfera inerte com posterior destilação do álcool formado com tolueno. O complexo (**A**) pode ser obtido através de dois métodos diferentes (Esquema 20). O complexo (**B**) pode ser obtido na forma cristalina para análises espectroscópicas, pois o mesmo é estável ao ar por várias horas.



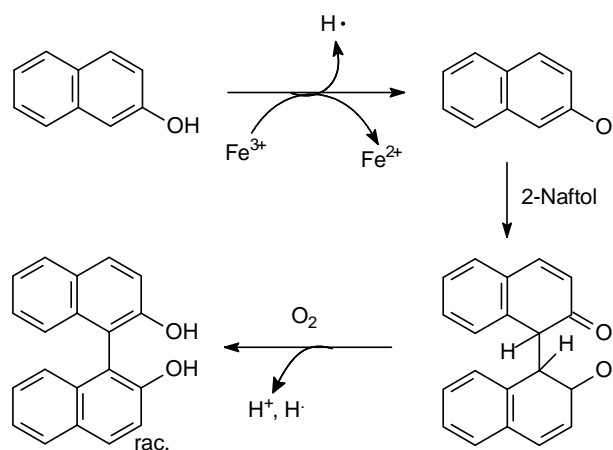
**Esquema 20:** Síntese do catalisador derivado do TADDOL

Derivados de 1,1-binaftil 2,2-disubstituídos também têm sido amplamente utilizados em síntese orgânica.<sup>94, 101-112</sup> A estabilidade dos enantiômeros com barreira rotacional variando de 23,8 Kcal/mol para 1,1'-binaftil e mais de 46 Kcal/mol para o 2,2'-diiodo-1,1'-binaftil permite a utilização dos mesmos como indutores quirais em reações assimétricas. O mais importante deste tipo de composto é o 1,1'-binaftil-2,2'-diol (BINOL) (Figura 13), que é estável a altas temperaturas e permite inúmeras reações assimétricas sob diversas condições experimentais.



**Figura 13:** Representação estrutural do (R)-(+) e (S)-(-) BINOL.

O BINOL é o representante mais conhecido das moléculas quirais axiais<sup>35</sup>, e foi preparado pela primeira vez como racemato em 1873 por Von Richter. Desde então a preparação do BINOL racêmico foi amplamente estudada e um método muito estudado e conhecido é o acoplamento oxidativo do 2-naftol usando  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})$ ,  $\text{Mn}(\text{acac})_3$ , complexo de Cu-amina,  $\text{TiCl}_4$  como agentes de acoplamento químico geralmente alcançando rendimentos de até 90% (Esquema 21). Os dois principais métodos de obtenção dos enantiômeros (*R*) ou (*S*) puros são a resolução enzimática ou química a partir do racemato.<sup>62</sup>

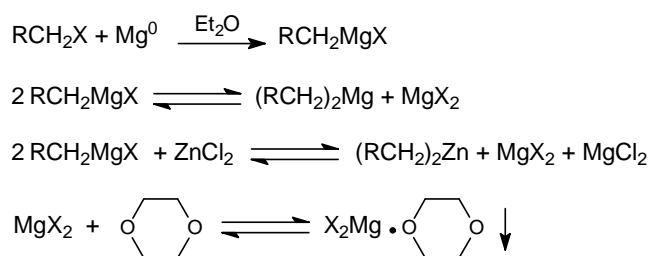


**Esquema 21:** Síntese do racêmico do BINOL

Este ligante tem sido muito utilizado nos últimos anos como ligante quiral complexado com tetraisopropóxido de titânio apresentando excelentes resultados em reações de adição estereosseletiva de compostos dialquilzinco a aldeídos com o e.e. podendo chegar a 95,5%.<sup>94, 101-112</sup>

A partir dos estudos iniciados por Seebach e colaboradores<sup>95-98</sup> na década de 1990 com ligantes derivados do ácido tartárico foi aberta a possibilidade de estudos da utilização de outros dióis quirais complexados com um composto de titânio (IV)<sup>62, 113</sup> (por exemplo  $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ ) obtendo-se altos rendimentos químicos e excessos enantioméricos de moderados a altos. A utilização destes dióis é menos interessante que a utilização dos aminoalcoóis, por utilizar o composto de titânio

(IV) em quantidades estequiométrica e em alguns casos há a necessidade de até três equivalentes do composto de zinco,<sup>101-112</sup> no entanto pela utilização desta metodologia é possível a obtenção dos reagentes diorganozinco pela metátese de reagentes organomagnésio com cloreto de zinco anidro e posterior precipitação dos sais formados (Esquema 22). Esta possibilidade ocorre pelo fato dos ligantes complexados ao titânio serem menos sensíveis a traços de sais de lítio e magnésio que os complexos formados apenas por aminoalcoois e reagentes de zinco.<sup>114</sup>

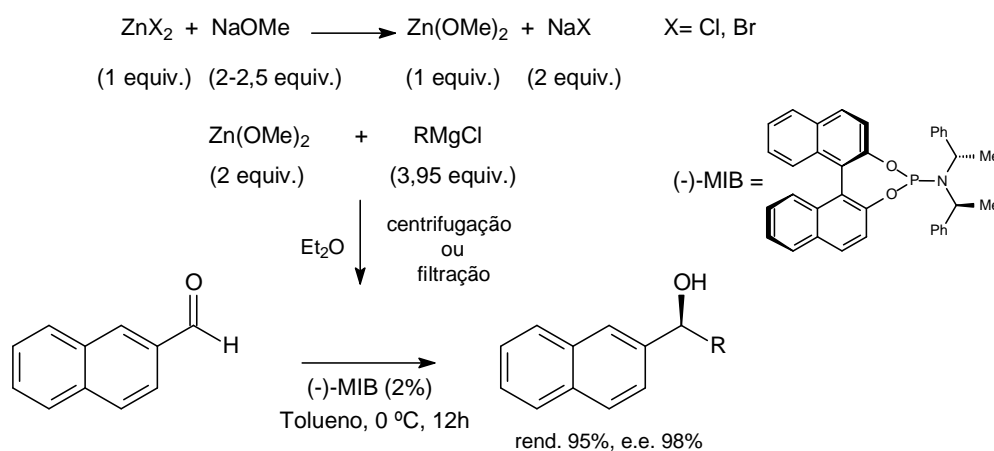


**Esquema 22:** Formação de dialquilzinco

Encontrar o equilíbrio entre a reatividade e seletividade é um dos maiores desafios na química sintética. Neste contexto, reagentes diorganozinco provaram ser eficazes, particularmente em catálise assimétrica. No entanto os reagentes diorganozincos funcionalizados têm sido sub-utilizados em catálise assimétrica, especialmente fora dos laboratórios acadêmicos. Uma possível explicação para isso seria pela dificuldade dos métodos atuais de preparação, sem contar que são reagentes de riscos potenciais ao manuseio por serem altamente pirofóricos. Dependendo do método sintético utilizado são gerados sais dos reagentes organometálicos que são incompatíveis com reações catalíticas. Apesar de alguns compostos diorganozinco poderem ser purificados por destilação ou sublimação, a abordagem continua sendo tediosa e limitada a compostos voláteis e relativamente não-funcionalizados. Em 2008 Côté e Charette<sup>114</sup> descreveram os

resultados dos estudos de um método eficiente, seguro e geral para a elaboração de reagentes diorganozinco com eliminação de subprodutos.

Os reagentes organomagnésio têm alta reatividade não sendo possível a utilização dos mesmos em adição catalítica, no entanto são reagentes disponíveis comercialmente e se necessário podem ser facilmente preparados em laboratório. Pela metodologia de Côté e Charette os reagentes diorganozinco podem ser obtidos pela metátese de um reagente organomagnésio de interesse com metóxido de zinco  $[Zn(OMe)_2]$  em éter etílico gerando o reagente diorganozinco correspondente com precipitação do metóxido de magnésio e posterior centrifugação ou filtração para a separação do sólido do reagente de zinco (Esquema 23), não havendo a necessidade da adição de dioxano ou éter de coroa para a complexação dos sais formados e posterior precipitação. Os resultados obtidos com esta metodologia demonstraram ser possível a obtenção de altos rendimentos químicos e altos excessos enantioméricos, mesmo utilizando ligantes quirais altamente sensíveis a traços de sais de magnésio na catálise.

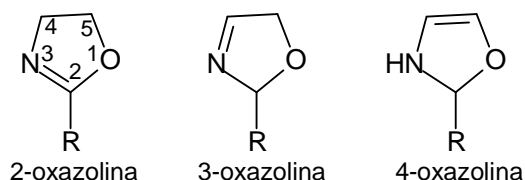


**Esquema 23:** Formação de dialquilzinco



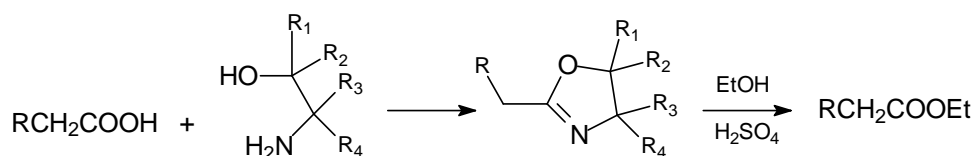
## 1.2. APLICAÇÃO DE 2-OXAZOLINAS EM SÍNTESE ORGÂNICA

Oxazolinas são compostos heterocíclicos de 5 membros contendo uma insaturação. A posição da insaturação pode variar, sendo possível a existência de três diferentes sistemas oxazolínicos (Figura 14).<sup>115</sup>



**Figura 14:** Representação dos sistemas oxazolínicos.

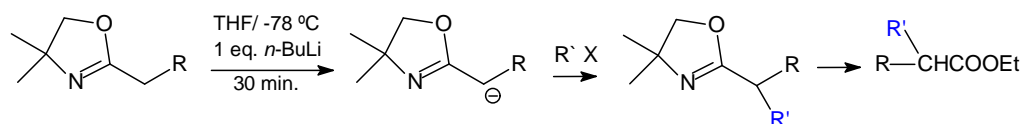
Dentre os sistemas oxazolínicos as 2-oxazolininas encontram maior aplicação em síntese orgânica. As 2-oxazolininas podem ser obtidas pela reação de um ácido carboxílico com um  $\alpha$ -amino álcool apropriado. A partir deste composto é possível regenerar o ácido sob forma do respectivo éster etílico por etanólise (Esquema 24).<sup>116</sup>



**Esquema 24:** Reações com 2-oxazolininas

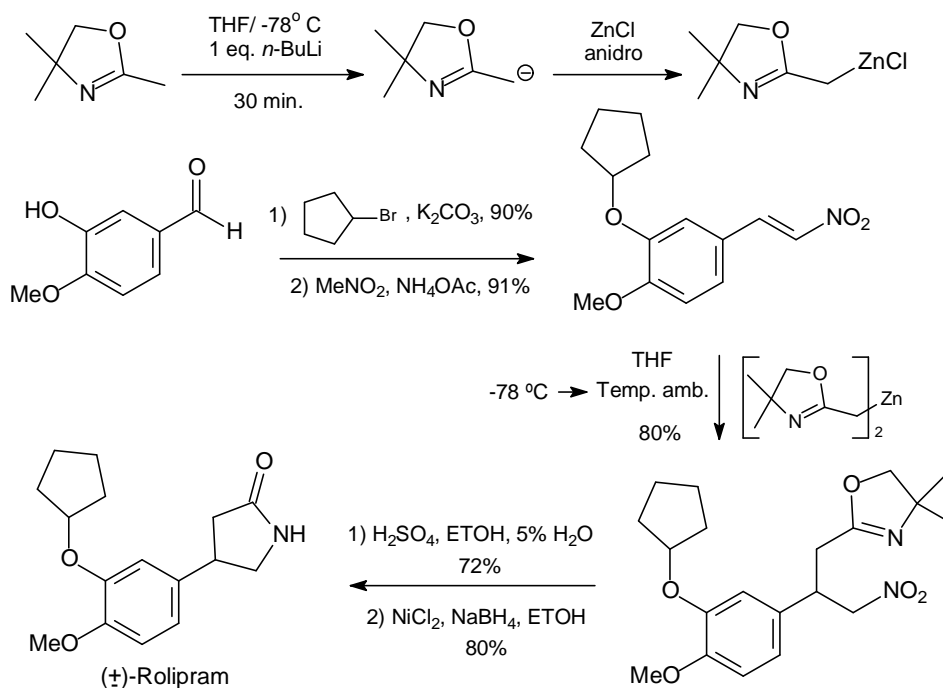
Utilizando este método de proteção do grupo carboxílico, A. I. Meyers<sup>116</sup> abriu uma elegante via para a obtenção dos ácidos alquilacéticos ou por modificação segundo a idéia da reação de Reformatski, para os  $\beta$ -hidróxiésteres. Por tratamento de 2-oxazolininas com uma base forte, como *n*-BuLi, obtém-se o ânion oxazolínico de lítio. Este analogamente ao ânion do éster malônico de sódio pode ser alquilado e realquilado se desejado, até um total de dois substituintes no carbono  $\alpha$ . Por etanólise da nova 2-oxazolinina obtém-se o éster substituído (Esquema 25). A síntese depende da facilidade de formação e hidrólise das 2-

oxazolinas, do fato dos hidrogênios  $\alpha$  reterem a acidez na oxazolina e da falta de reatividade do anel oxazolinico perante derivados orgânicos de lítio.<sup>116</sup>



**Esquema 25:** Reações com 2-oxazolinas

Reações de adição aldólica enantiosseletiva a aldeídos usando ânions oxazolínicos de lítio gerados a partir de oxazolinas quirais foram estudadas e descritas por A. I. Meyers e colaboradores a partir da década de setenta,<sup>117-123</sup> e por outros autores mais recentemente em reações de formação de epóxidos.<sup>124</sup> Metodologias envolvendo a síntese e o estudo da reatividade de cupratos oxazolínicos frente a aceptores de Michael foram desenvolvidas em nosso laboratório.<sup>125-127</sup> Recentemente foi descrita a metodologia de metátese do ânion oxazolínico de lítio com cloreto de zinco,<sup>128</sup> metodologia utilizada para a síntese total do ( $\pm$ )-Rolipram (Esquema 26).<sup>129</sup>



**Esquema 26:** Síntese do ( $\pm$ )-Rolipram

## 2. OBJETIVOS GERAIS

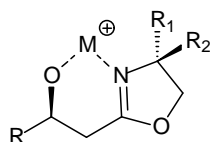
O objetivo do presente projeto consiste em desenvolver novas metodologias estereosseletivas para serem aplicadas em síntese orgânica, especialmente na síntese de álcoois quirais.

### 2.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- síntese de  $\beta$ -hidroxi oxazolinas quirais através da adição estereosseletiva de ânions oxazolínicos a aldeídos e cetonas pró-quirais para utilização como auxiliares quirais em catálise assimétrica.
- adição estereosseletiva de dietilzinco a aldeídos na presença de  $\beta$ -hidroxi oxazolinas quirais utilizadas como auxiliares quirais.
- estabelecer a viabilidade de utilização das  $\beta$ -hidroxi oxazolinas estudadas como ligantes quirais em reações de adição assimétrica de reagentes dialquilzinco a aldeídos.

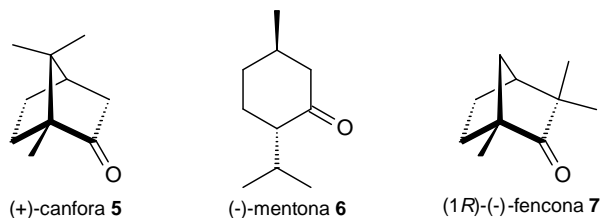
### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As  $\beta$ -hidroxi oxazolinas quirais, podem facilmente complexar cátions em ambiente assimétrico e esta assimetria ser transferida em uma série de outras reações orgânicas como redução de cetonas,<sup>130</sup> ciclopropanação e aziridinação<sup>131</sup> e em substituições alílicas<sup>132</sup> (Figura 15), sendo de grande interesse o estudo da sua obtenção.



**Figura 15:** Representação da formação de complexo metálico com  $\beta$ -hidroxi oxazolina.

Os resultados apresentados neste trabalho dizem respeito aos estudos envolvendo a síntese de  $\beta$ -hidroxi oxazolinas quirais, purificação e separação, se necessário, dos diastereoisômeros quando formados e estudo do potencial de suas utilizações como ligantes quirais em reações de catálise envolvendo adições estereosseletivas de dietilzinco a aldeídos. Inicialmente os trabalhos foram direcionados para a obtenção de  $\beta$ -hidroxi oxazolinas quirais derivadas de cetonas naturais com estereocentros definidos tais como cânfora, mentona e fencona (Figura 16).



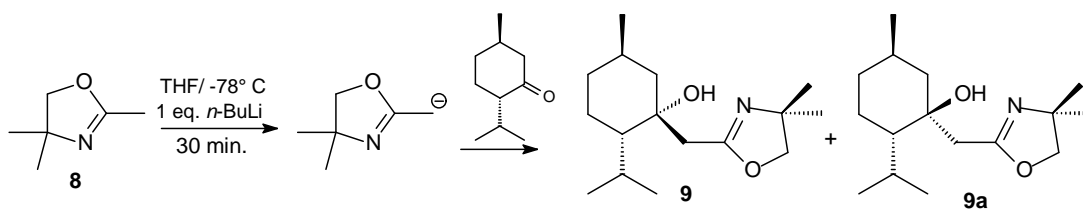
**Figura 16:** Cetonas naturais com estereoquímica definida.

Estas moléculas têm dois centros estereogênicos definidos cada e com a adição do ânion oxazolínico à carbonila, é gerado um terceiro estereocentro. Os produtos obtidos desta forma apresentam uma relação diastereoisomérica e a estereosseletividade alcançada em cada processo será discutida a seguir.

### 3.1. OBTENÇÃO DAS $\beta$ -HIDROXI OXAZOLINAS QUIRAIS

#### 3.1.1. OBTENÇÃO DA $\beta$ -HIDROXI OXAZOLINA QUIRAL ATRAVÉS DA ADIÇÃO DO ÂNION DA 2,4,4-TRIMETILOXAZOLINA À (-)-MENTONA

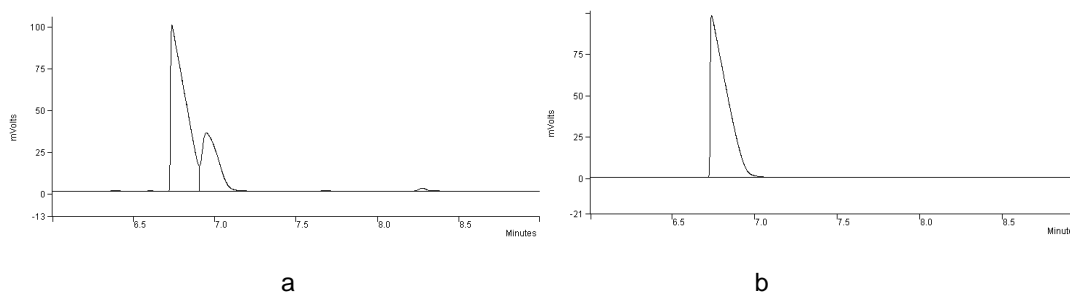
No intuito de testar as melhores condições para obtenção das  $\beta$ -hidroxi oxazolinas quirais inicialmente optou-se por trabalhar com oxazolinas aquirais e o modelo escolhido foi a 2,4,4-trimetiloxazolina (**8**) que é facilmente obtida através da reação de um equivalente de 2-amino-2-metil-1-propanol e um equivalente de ácido acético glacial. Para gerar o ânion oxazolínico foi utilizado um equivalente de 2,4,4-trimetiloxazolina (**8**) e 1,1 equivalentes de *n*-BuLi, após este processo adicionou-se um equivalente de (-)-mentona (Esquema 27) obtendo-se a  $\beta$ -hidroxi oxazolina (**9**) e (**9a**) numa relação de 75:25, respectivamente.



**Esquema 27:** Síntese da  $\beta$ -hidroxi oxazolina (**9**)

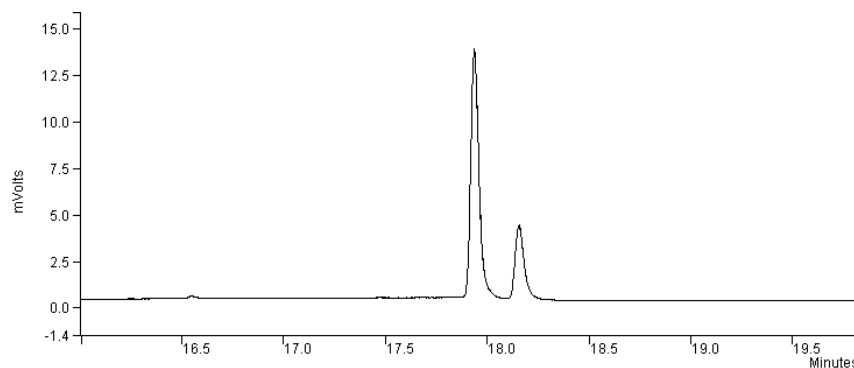
A mentona utilizada no experimento foi obtida por doação da empresa Geroma do Brasil com 95% de pureza e após purificação por cromatografia em coluna flash<sup>133</sup> obteve-se a (-)-mentona com e.e. superior a 99%, confirmado por análise via cromatografia gasosa (CG) em coluna quiral, resultado mostrado no cromatograma (Figura 17) e por medida de rotação específica, determinada em

solução de álcool etílico a 10% (m/v), cujo valor de  $[\alpha]_D = -20^\circ$ , coincidiu com o reportado nos catálogos comerciais de mentona opticamente pura.



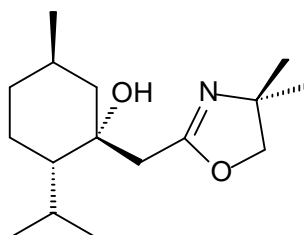
**Figura 17:** Cromatogramas obtido em cromatógrafo gasoso com coluna quiral CHIRASIL-DEX CB- $\beta$ -ciclodextrina. (a): (-)-mentona comercial; (b): (-)-mentona purificada por cromatografia flash.

O consumo dos reagentes e formação de produtos da adição do ânion oxazolinico à mentona foi monitorado por cromatografia em camada delgada (CCD). O produto formado,  $\beta$ -hidroxi oxazolina (**9**), após extração e pré-purificação, foi analisado via CG utilizando coluna quiral, possibilitando determinar que os dois estereoisômeros haviam sido obtidos numa relação de 3:1, conforme (Figura 18).



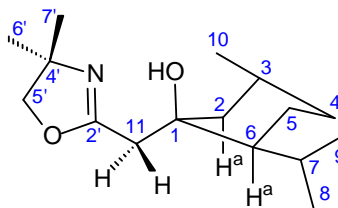
**Figura 18:** Cromatograma dos produtos da adição do ânion oxazolinico à (-)-mentona (**9**) e (**9a**) obtido em cromatógrafo gasoso com coluna quiral CHIRASIL-DEX CB- $\beta$ -ciclodextrina.

O estereoisômero majoritário foi gerado pelo ataque do grupo oxazolínico do lado oposto ao grupamento *iso*-propila. Essa hipótese encontra sustentação na literatura em estudos envolvendo a adição de ânions piridínicos à carbonila da (-)-mentona<sup>62, 134-137</sup> (Figura 19).



**Figura 19:** Representação do ataque de nucleófilo à (-)-mentona.

A  $\beta$ -hidroxi oxazolina (**9**) derivada da (-)-mentona foi enriquecida via cromatografia em coluna passando de uma relação de 3,0:1,0 para 9,5:0,5 entre (9)/(9a). Na sequência a mesma foi caracterizada por RMN  $^1\text{H}$  (anexo 1, p. 127), por RMN  $^{13}\text{C}$  (anexo 2, p.128) e DEPT 135 (anexo 3, p. 129) e espectrometria de massa (anexo 4, p. 130). Os dados espectrais de RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ , HMBC e NOE, com as respectivas atribuições estão ilustrados na (Tabela 2).



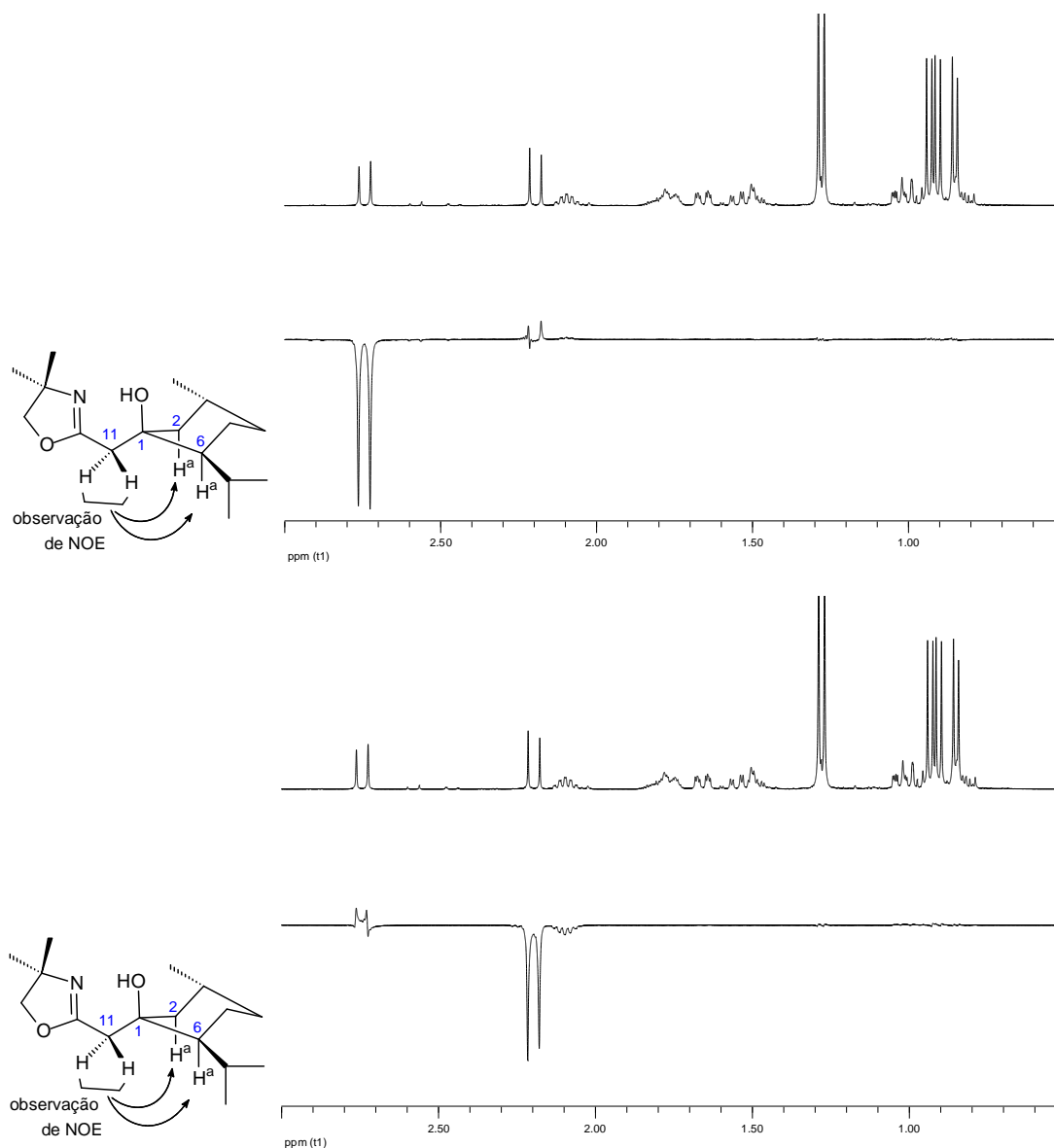
**Figura 20:** Estrutura da  $\beta$ -hidroxi oxazolina (**9**) com configuração definida e carbonos numerados.

**Tabela 2:** Dados espectrais de RMN da  $\beta$ -hidroxi oxazolina (**9**)

carbono	RMN $^1\text{H}$ (ppm) mult. (J, Hz)	RMN $^{13}\text{C}$ (ppm)	HMBC	NOE
1		73,4		
2	0,99 dd (13,3; 12,1) 1,66 dd (13,3; 3,6)	47,7	1, 3, 4 e 6	
3	1,79 m (1 H)	27,8	1, 2, 4 e 5	
4	0,83 m (1 H) 1,77 m (1 H)	35,2	2, 3, 5 e 6	
5	1,47 m (1 H) 1,54 m (1 H)	20,8	1, 3, 4 e 6	
6	1,03 ddd (12,1; 4,0 e 1,8)	50,4	1, 4, 5, 7, 8, 9 e 11	
7	2,09 qqd (6,9; 6,8 e 1,8)	26,3	1, 5, 6, 8 e 9	
8	0,93 d (6,8)	18,1	6, 7 e 9	
9	0,90 d (6,9)	23,8	6, 7 e 9	
10	0,85 d (6,5)	22,4	1, 2, 3 e 4	
11	2,19 d (14,9) (1 H) 2,74 d (14,9) (1 H)	38,5	1, 2, 6 e 2'	0,99 e 1,03 0,99 e 1,03
2'		164,6		
4'		67,1		
5'	3,89 d (8,1) (1 H) 3,92 d (8,1) (1 H)	78,6	2', 4', 6' e 7'	
6'	1,29 s (3 H)	28,3	4', 5' e 6'	
7'	1,27 s (3 H)	28,5	4', 5' e 6'	



A estereoquímica da adição do ânion oxazolínico à carbonila da mentona foi definida por NOE pela irradiação seletiva dos hidrogênios no carbono **11**, os quais mostraram interação com os hidrogênios axiais dos carbonos **2** e **6**, definindo a entrada do sistema oxazolínico na posição equatorial, tendo em vista que esta interação não seria observada caso essa entrada ocorresse na posição axial (Figura 21).

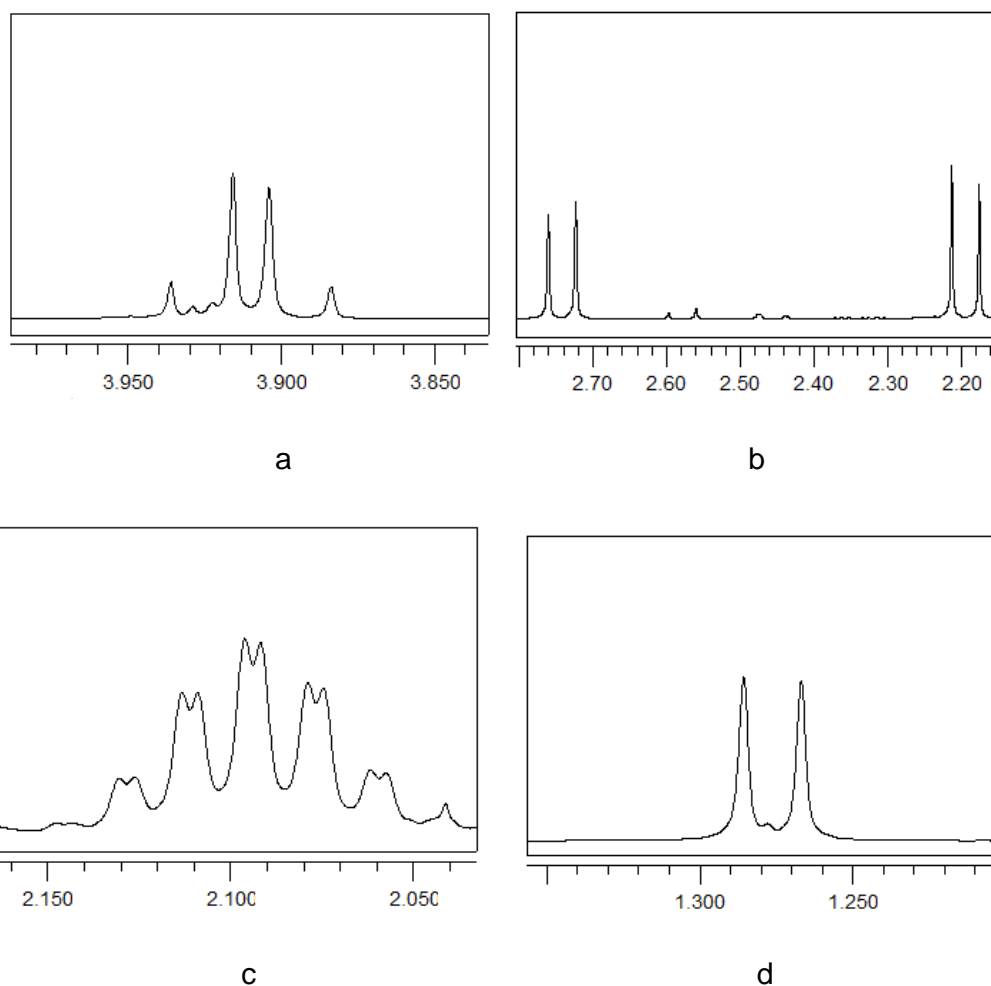


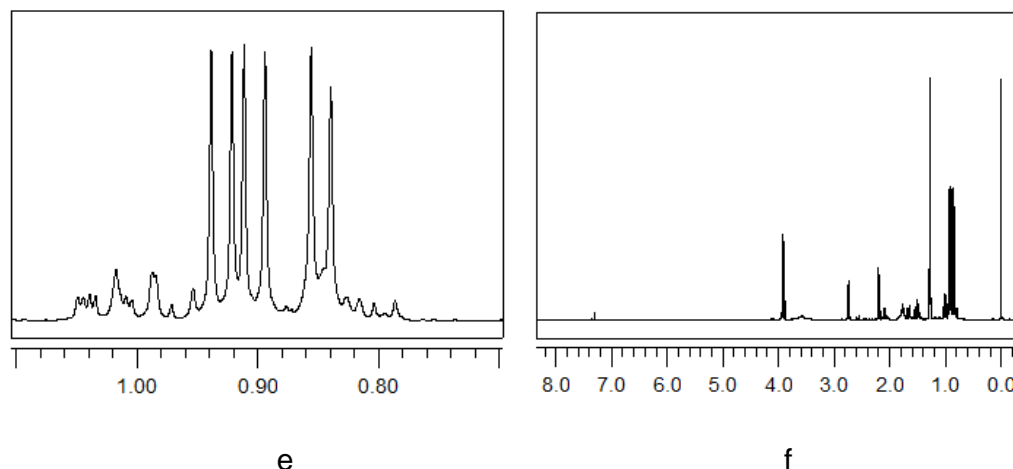
**Figura 21:** Estrutura da  $\beta$ -hidroxi oxazolina (**9**) com configuração definida e espectros de hidrogênio e NOE com regiões de irradiação seletiva.

No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  um sinal característico é relativo ao carbono quaternário (C 2') da ligação C=N que aparece em 164,6 ppm.

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  aparecem dois singletos em  $\delta$  1,27 e 1,29 ppm respectivamente referentes aos hidrogênios metílicos do anel oxaxolinico (C6' e C7') (Figura 22 d). Em  $\delta$  2,19 e 2,74 ppm aparecem dois dubletos referentes aos hidrogênios metilênicos do  $\text{CH}_2$  (C11)  $\alpha$  C=N, que acoplam entre si com constante geminal de 14,9  $\text{Hz}$  (Figura 22 b). Em  $\delta$  3,89 e 3,92 ppm aparecem dois dubletos referentes aos hidrogênios metilênicos do  $\text{CH}_2$  (C5') do anel oxazolínico que acoplam entre si com constante geminal de 8,1  $\text{Hz}$  (Figura 22 a). Alguns dos sinais referentes aos hidrogênios provenientes do anel mentílico aparecem sobrepostos, dificultando um pouco a identificação dos mesmos. Em  $\delta$  2,09 ppm aparece um quádruplo-quádruplo-dublete referente ao hidrogênio do CH (C 7) do grupamento *iso*-propil ligado ao anel mentílico com constante de acoplamento de 6,9; 6,8 e 1,8  $\text{Hz}$  (Figura 22 c). Em  $\delta$  1,79 ppm aparece um multipletto referente ao hidrogênio do CH (C 3) ligado ao anel mentílico. Em  $\delta$  1,77 ( $\text{H}_{\text{eq.}}$ ) e 0,83 ( $\text{H}_{\text{ax.}}$ ) ppm aparecem dois multiplettos referentes aos hidrogênios metilênicos do  $\text{CH}_2$  (C 4) do anel mentílico. Em  $\delta$  1,66 ( $\text{H}_{\text{eq.}}$ ) ppm aparece um duplo-dublete referente ao Hidrogênio equatorial metilênico do  $\text{CH}_2$  (C 2) que acopla com o hidrogênio que se encontra em axial com constante geminal de 13,3 e acopla com o hidrogênio do (C 3) com constante axial/equatorial de 3,6  $\text{Hz}$ . Em  $\delta$  0,99 ( $\text{H}_{\text{ax.}}$ ) ppm aparece um duplo-dublete referente ao Hidrogênio axial metilênico do  $\text{CH}_2$  (C 2) que acopla com o hidrogênio que se encontra em equatorial com constante geminal de 13,3 e acopla com o hidrogênio do (C 3) com constante axial/axial de 12,1  $\text{Hz}$ . Em  $\delta$  1,54 ( $\text{H}_{\text{ax.}}$ ) e 1,47 ( $\text{H}_{\text{eq.}}$ ) ppm aparecem dois multiplettos respectivamente referentes aos hidrogênios metilênicos do  $\text{CH}_2$  (C 5) do anel mentílico. Em  $\delta$  1,03 ( $\text{H}_{\text{ax.}}$ ) ppm aparece um duplo-duplo-dublete referente ao hidrogênio do CH (C 6)

do anel mentílico ligado ao grupamento *iso*-propila que acopla com o hidrogênio do (C 5) com constante axial/axial de 12,1 Hz, acopla com o hidrogênio do (C 5) com constante axial/equatorial de 4,0 Hz e acopla ainda com o hidrogênio do (C 7) com constante de 1,8 Hz. Em  $\delta$  0,93 ppm aparece um dubleto referente aos hidrogênios metílicos (C 8) do grupamento *iso*-propil que acoplam com o hidrogênio do carbono (C 7) com constante de 6,8 ppm (Figura 11e). Em  $\delta$  0,90 ppm aparece um dubleto referente aos hidrogênios metílicos (C 9) do grupamento *iso*-propil que acoplam com o hidrogênio do carbono (C 7) com constante de 6,9 ppm (Figura 22 e). Em  $\delta$  0,85 ppm aparece um dubleto referente aos hidrogênios metílicos (C 10) que acoplam com o hidrogênio do carbono (C 3) com constante 6,5 ppm (Figura 22 e).

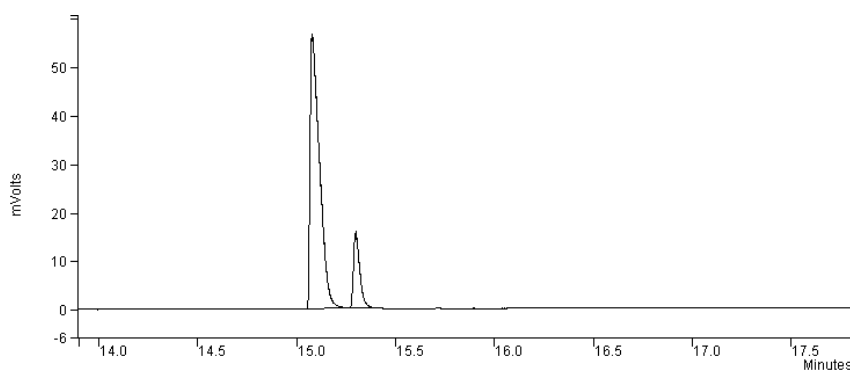




**Figura 22:** Regiões expandidas do espectro de RMN <sup>1</sup>H do ligante (**9**).

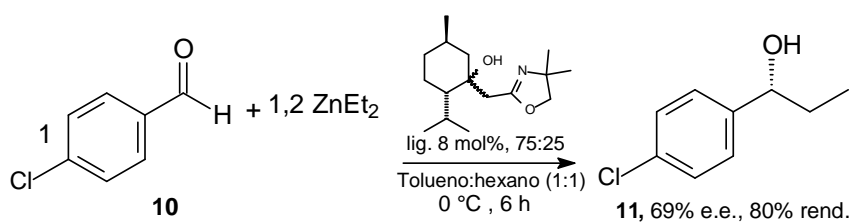
Após a obtenção e caracterização da molécula passou-se ao estudo do seu potencial como catalisador quiral em reações de adição de dietilzinco a aldeídos.

O procedimento para o estudo da eficiência do catalisador na estereosseletividade do processo de adição de dietilzinco a aldeídos foi baseado em descrição de literatura<sup>23</sup> a qual usa hexano:tolueno como solvente e realizando a reação à temperatura ambiente com 8% do catalisador. O *p*-clorobenzaldeído (**10**) foi usado como molécula modelo para a adição do dietilzinco. Após um período de duas horas, o meio reacional foi extraído, e o produto da reação foi analisado em cromatógrafo gasoso com coluna quiral, obtendo-se o produto de adição do dietilzinco ao *p*-clorobenzaldeído (álcool **11**), com razão enantiomérica (r.e.) de 84,5% para 15,5% entre os enantiômeros (69% de e.e.) (Figura 23).



**Figura 23:** Cromatograma da reação de adição de dietilzinco ao *p*-clorobenzaldeído com o ligante (**9**) obtido em cromatógrafo gasoso com coluna quiral CHIRASIL-DEX CB- $\beta$ -ciclodextrina.

Após purificação por cromatografia flash<sup>66</sup> do material obtido da extração do meio reacional obteve-se o produto de adição em 80% e em 69% de excesso enantiomérico. A estereoquímica do álcool majoritário foi determinada como sendo *R* através de medida de sua rotação específica e comparação com dado de literatura, (Esquema 28).

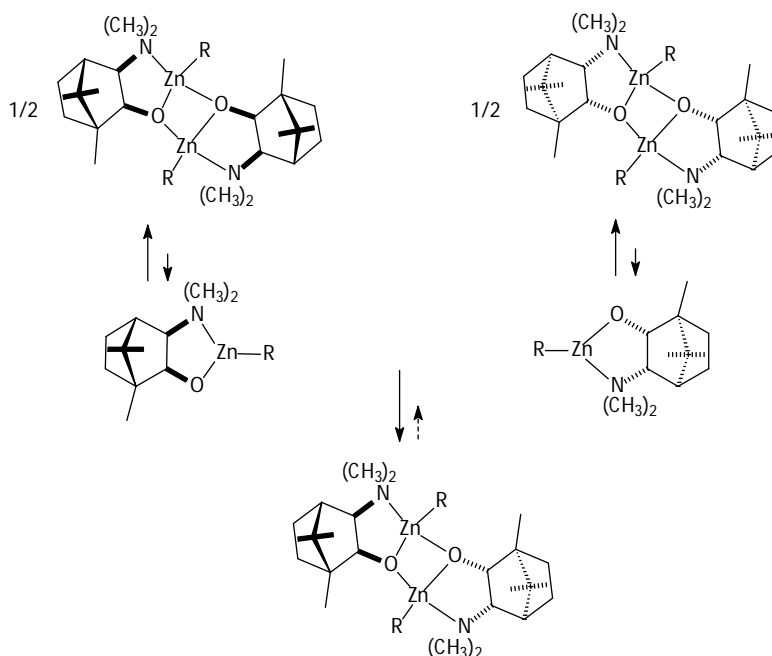


**Esquema 28:** Catálise de adição de dietilzinco frente ao ligante (**9**)

No intuito de melhorar o e.e. na adição do dietilzinco a aldeídos foi feita a purificação dos isômeros do ligante, que até então havia sido usado numa proporção 3:1. A purificação da  $\beta$ -hidroxi oxazolina (**9**) foi realizada por cromatografia flash<sup>133</sup> obtendo-se o ligante com proporção de 9,5 para 0,5 entre os enantiômeros nas frações com grau de pureza mais elevado, valores determinados por CG quiral. Após a purificação dos enantiômeros da  $\beta$ -hidroxi oxazolina a reação anterior foi repetida nas mesmas condições, não havendo aumento na r.e. dos produtos de adição do dietilzinco ao aldeído com o uso do ligante enantiomericamente enriquecido. Estes resultados estão de acordo com

estudos descritos em literatura por grupos que exploram este tipo de reação.<sup>67-75</sup>

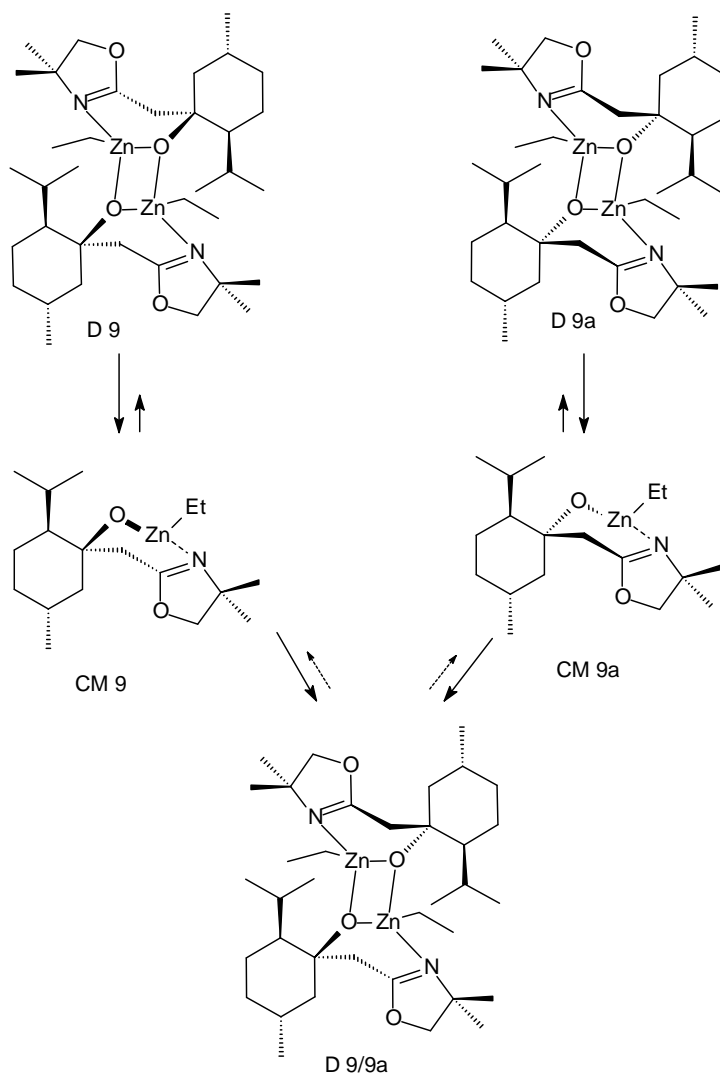
Segundo estes estudos ocorre a formação de três complexos intermediários (Esquema 29) entre o dietilzinco e o ligante quando é usada a mistura de isômeros, no entanto é o menos estável que vai participar efetivamente na reação de catálise.



**Esquema 29:** Formação do catalisador derivado do DAIB

Quando a catálise é realizada em presença da mistura dos ligantes 9 e 9a há a possibilidade de formação dos três complexos diméricos intermediários D 9, D 9a e D 9/9a (Esquema 30). No entanto após o equilíbrio haverá no meio reacional apenas a presença do complexo dimérico D 9 e D 9/9a pois o D 9a foi consumido com parte do D 9 para a formação do D 9/9a. Como o complexo dimérico D 9/9a é estável, não havendo dissociação para a formação dos complexos monoméricos CM 9 e CM 9a, o ciclo catalítico segue pela dissociação do complexo dimérico D 9 que está em maior concentração no meio reacional levando à formação do complexo CM 9 que complexa com o dietilzinco para

posterior interação com o aldeído e adição do grupamento etila de forma estereosseletiva.

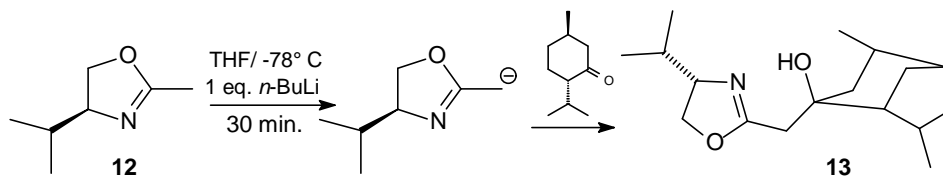


**Esquema 30:** Proposta de formação do catalisador derivado do ligante (9)

### 3.1.2. OBTENÇÃO DA $\beta$ -HIDROXI OXAZOLINA QUIRAL ATRAVÉS DA ADIÇÃO DO ÂNION DA (S)-(-)-2-METIL-4-ISOPROPILOXAZOLINA À (-)-MENTONA

Como os resultados preliminares utilizando a  $\beta$ -hidroxi oxazolina (9) derivada da (-)-mentona e da 2,4,4-trimetiloxazolina como auxiliar quiral em adição de dietilzinco ao *p*-clorobenzaldeído foram promissores, optou-se por sintetizar a  $\beta$ -hidroxi oxazolina (13) derivada da (-)-mentona e da (S)-(-)-2-metil-4-

*iso*-propiloxazolina (**12**) (Esquema 31), obtida pela reação de trietilortoacetato e (*S*)-(-)-2-amino-2-metil-1-butanol [(*S*)-(-)-valinol], numa tentativa de elevar o e.e. nas reações de adição de dietilzinco a aldeídos.

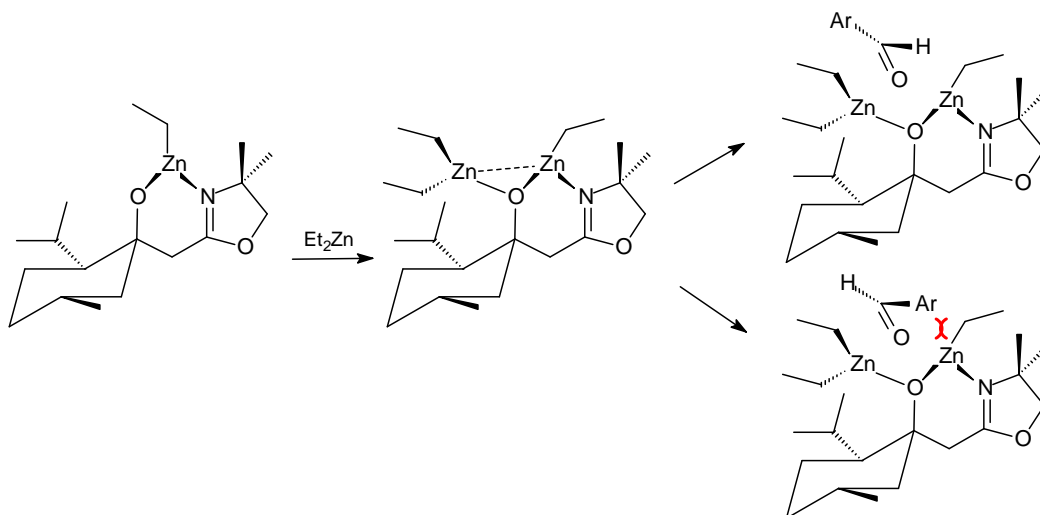


**Esquema 31:** Síntese da  $\beta$ -hidroxi oxazolina (**13**)

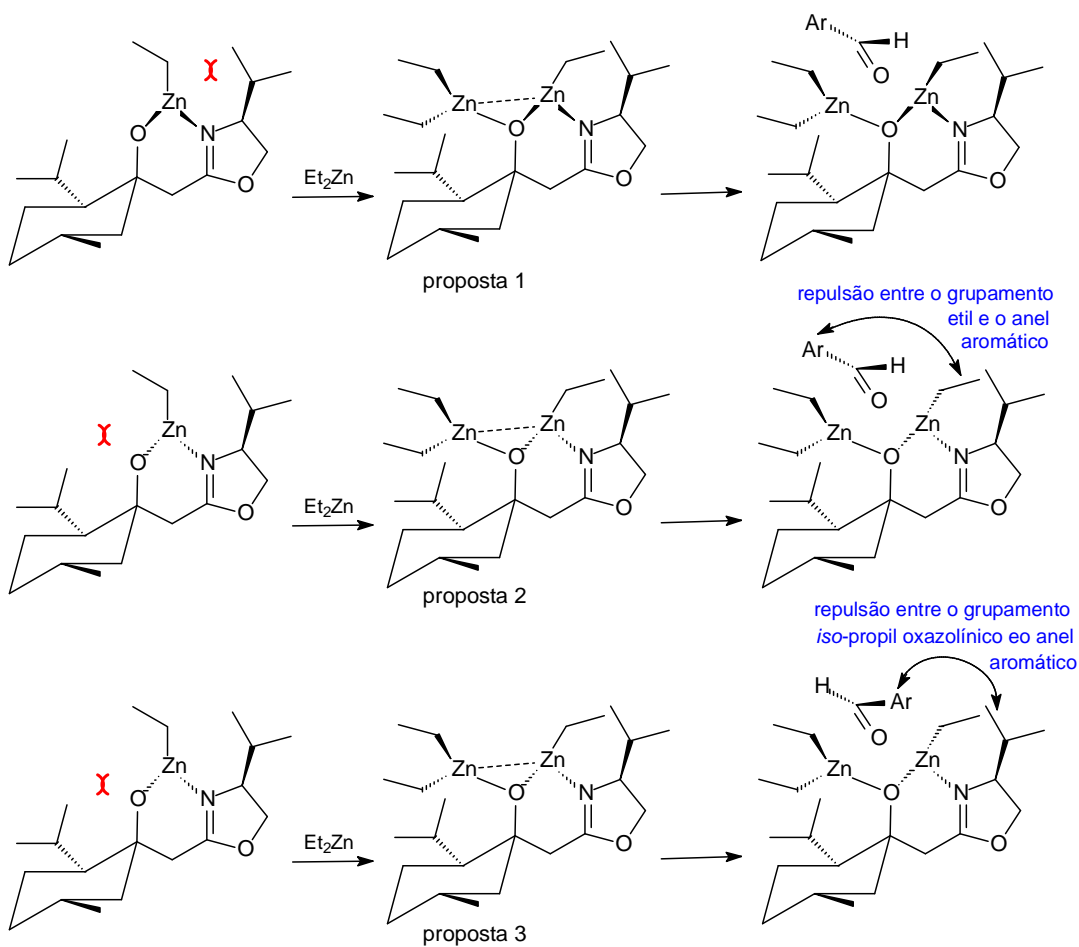
A  $\beta$ -hidroxi oxazolina (**13**) derivada da (-)-mentona foi caracterizada por RMN  $^1\text{H}$  (anexo 5, p. 131), por RMN  $^{13}\text{C}$  (anexo 6, p. 132) e DEPT 135 (anexo 6, p. 132) e espectrometria de massa (anexo 7, p. 134).

No entanto esta  $\beta$ -hidroxi oxazolina (**13**) com um centro estereogênico adicional comparada ao composto derivado da oxazolina aquiral não apresentou o resultado esperado, e o excesso enantiomérico nas adições de dietilzinco ao *p*-clorobenzaldeído caiu para 50% nas mesmas condições reacionais descritas anteriormente. Esta diminuição no excesso enantiomérico possivelmente ocorre pelo impedimento estérico causado pelo grupamento *iso*-propila presente na oxazolina derivada do valinol, dificultando a formação do complexo responsável pela obtenção do álcool com configuração *R*, o que não acontece com o ligante derivado da 2,4,4-trimetiloxazolina. Esta explicação pode ser melhor compreendida pela análise da proposta mecanística de adição do dietilzinco a aldeídos (Esquema 32), para os dois ligantes estudados, sendo que estes ligantes até o momento são inéditos, não havendo nenhuma citação em literatura mencionando a síntese ou utilização dos mesmos como ligantes quirais para catálise.





a) proposta para a formação do complexo catalisador com o ligante 9

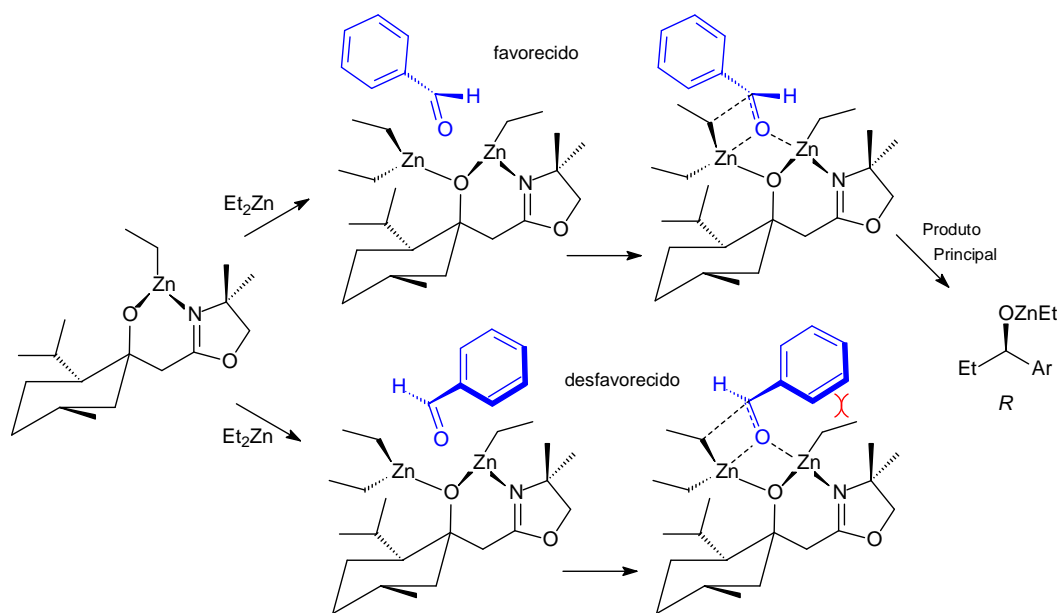


b) três propostas para a formação dos complexos catalisadores com o ligante 13

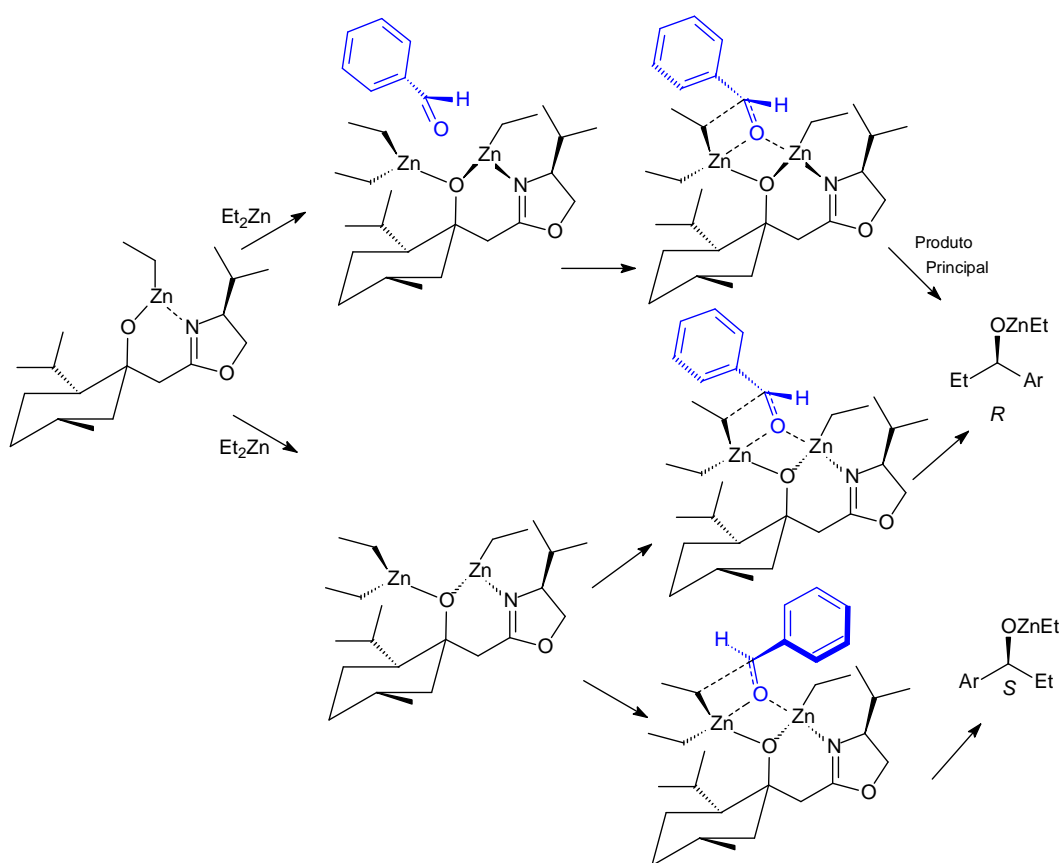
**Esquema 32:** Proposta mecanística utilizando os ligantes (9) e (13)

Pela proposta (a) do Esquema 32 quando é formado o catalisador quiral entre o ligante **9** e o dietilzinco, a ligação O-Zn-N deve ser direcionada preferencialmente de forma anti ao grupamento *iso*-propila, para não causar impedimento estérico com o grupamento etila ligado ao zinco, permitindo desta forma o ataque do catalisador à face *Re* do substrato pró-quiral, conduzindo preferencialmente ao produto de adição com configuração (*R*).

Pela proposta (b) do Esquema 32, a presença do grupamento *iso*-propila no anel oxazolínico do ligante **13** desfavorece a formação do complexo entre o dietilzinco com a mesma eficiência obtida com o ligante **9**. Pela proposta (b1) é possível visualizar o impedimento estérico causado pelo grupamento *iso*-propila na formação do complexo com o grupamento etila voltado para esta face, que facilitaria a formação preferencial do produto de adição com configuração (*R*). Pela proposta (b2) o impedimento estérico acaba ocorrendo entre o grupamento etila do complexo e o grupamento aromático do aldeído no momento da adição diminuindo a formação do álcool com configuração (*R*). Pela proposta (b3) o impedimento estérico acaba ocorrendo entre o grupamento *iso*-propila do anel oxazolínico e o grupamento aromático do aldeído, no caso do ataque do catalisador ocorrer pela face *Si* do substrato. Desta forma o grupamento *iso*-propila provoca impedimento estérico diminuindo o excesso enantiomérico na catálise. Esta proposta está sendo melhor detalhada no (Esquema 33).



a) mecanismo utilizando ligante 9



b) mecanismo utilizando ligante 13

**Esquema 33:** Proposta mecanística utilizando os ligantes (9) e (13)

Pelas propostas mecanísticas (a) e (b) do Esquema 33 é possível visualizar que o grupamento *iso*-propila oxazolínico com configuração definida para o ligante **13** exerce uma influência acentuada no mecanismo de catálise assimétrica do dietilzinco a aldeídos. Para a proposta (a) foi utilizado o ligante **9** que não tem a presença de centro estereogênico no anel oxazolínico. A presença das duas metilas no carbono vicinal ao nitrogênio facilita a formação do complexo intermediário com a ligação O-Zn-N voltada para a frente do plano, pelo impedimento estérico causado pelo grupamento *iso*-propila mentílico que se encontra na face oposta levando à formação do álcool com configuração preferencial (*R*) com excessos enantioméricos que variam entre 69% e 78% para os casos estudados. Para a proposta (b) foi utilizado o ligante **13** e a presença do grupamento *iso*-propila no anel oxazolínico, que é mais volumoso que as metilas presentes no ligante **9**, e com estereoquímica definida (*S*) torna a face frontal do ligante menos disponível para a formação do intermediário responsável pela adição do dietilzinco ao aldeído que leva preferencialmente ao álcool com configuração (*R*), fazendo com que o excesso enantiomérico seja reduzido quando comparado com o resultado obtido com o ligante **9**.

Como os resultados com a  $\beta$ -hidroxi oxazolina (**13**) derivada da oxazolina do aminoálcool (*S*)-(-)-valinol não foram melhores do que os obtidos com o ligante derivado da oxazolina aquiral, os estudos voltaram a ser concentrados na  $\beta$ -hidroxi oxazolina (**9**), derivada da 2,4,4-trimetiloxazolina. Noyori e colaboradores<sup>16</sup> estudaram as influências do solvente em adições de dietilzinco a aldeídos em presença de auxiliares quirais (DAIB). Para verificar a possibilidade de melhorar o e.e. com o ligante (**9**) foram feitos alguns estudos do melhor solvente ou mistura de solventes, tempo de reação e porcentagem de catalisador (Tabela 3) utilizados nas reações de adição do dietilzinco ao aldeído, sendo que estes estudos foram

desenvolvidos com o *p*-clorobenzaldeído como modelo. O tolueno é o solvente mais utilizado para este tipo de reação,<sup>16</sup> no entanto outros também têm sido utilizados. Em nosso estudo o hexano foi o solvente que apresentou os melhores resultados, principalmente no que tange ao rendimento químico. Assim sendo, tendo em vista que o tolueno é um solvente mais tóxico que o hexano e com ponto de ebulição mais elevado, decidiu-se pela escolha do hexano como solvente para esta reação.

**Tabela 3:** Resultados dos estudos envolvendo o efeito do solvente no rendimento e estereosseletividade na adição de dietilzinco ao *p*-clorobenzaldeído com o ligante (9)

Temp.	Solv.	Tempo (h)	Rend. (%)	e.e. (%)
0 °C	Hexano	2	85	69,3
0 °C	Hexano:Tolueno (1:1)	2	85	66,8
0 °C	Hexano:Éter (1:1)	2	80	68,4

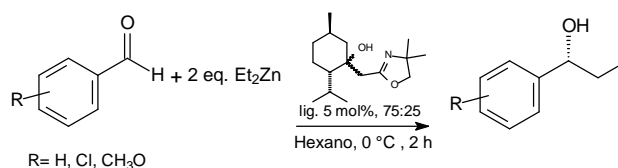
Antes da otimização da reação com o ligante (9) foram utilizados dois equivalentes de dietilzinco para cada equivalente de aldeído, no entanto após a otimização das condições reacionais esta relação entre dietilzinco e aldeído caiu para 1,25 : 1,0, principalmente devido ao fato das reações serem efetuadas em maior escala após a otimização, passando de 0,5 mmol de aldeído para 2 mmol.

Estudos também foram efetuados visando determinar a melhor quantidade de catalisador a ser empregado nesta reação para não comprometer a estereosseletividade e o rendimento do processo. Foram utilizados para tal finalidade três diferentes quantidades do catalisador: 2,5 mol %, 5 mol % e 8 mol %. Os melhores resultados foram obtidos quando se usou 5 mol % do catalisador.

Todas as reações a partir de então, foram realizadas utilizando esta quantidade de catalisador.

Após a otimização do processo de adição de dietilzinco ao *p*-clorobenzaldeído, com a definição do melhor solvente e quantidade de ligante, a adição foi feita a uma série de aldeídos aromáticos, com os resultados de rendimento, r.e., e.e., e  $[\alpha]_D$  sendo apresentados na (Tabela 4).

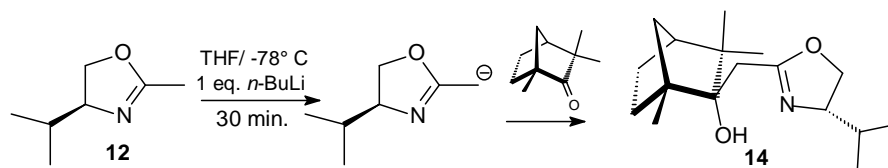
**Tabela 4:** Resultados de adição de dietilzinco em aldeídos aromáticos utilizando o ligante (9)



Aldeído	Solvente	Tempo (h)	Rend. (%)	e.e. (%)	Razão Enant. R/S	$[\alpha]_D$ (Conc. Solv.)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO	Hexano	2	83	71,4	85,7/14,3	+32,6(c= 1, CHCl <sub>3</sub> )
<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	Hexano	2	80	69,3	84,7/15,3	+21,2(c= 1, CHCl <sub>3</sub> )
<i>o</i> -CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	Hexano	2	82	69,0	84,5/15,5	+39,1(c= 1, Tolueno)
<i>m</i> -CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	Hexano	2	84	78,0	89,0/11,0	+21,9(c= 1, Tolueno)
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	Hexano	2	82	71,6	85,8/14,2	+27,0(c= 1, Benzeno)

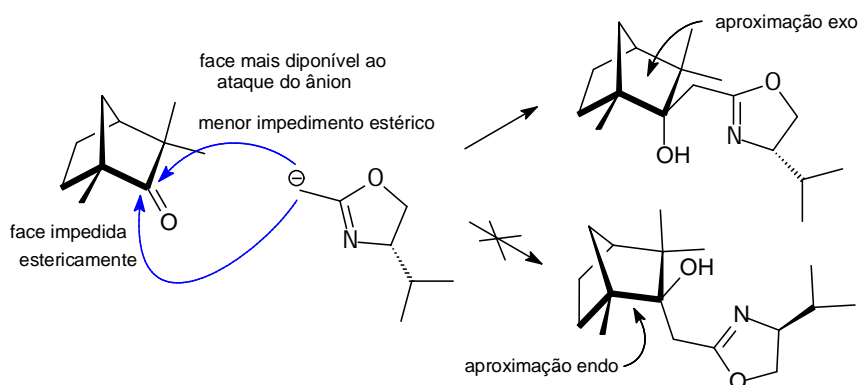
### 3.1.3. OBTENÇÃO DA β-HIDROXI OXAZOLINA QUIRAL ATRAVÉS DA ADIÇÃO DO ÂNION DA (S)-(-)-2-METIL-4-ISOPROPILOXAZOLINA À (-)-FENCONA

Em trabalhos descritos na literatura foi discutido o potencial de utilização de derivados da fencona como auxiliar quiral em adição de dietilzinco a aldeídos.<sup>29, 30, 70</sup> A partir destes dados foi vislumbrada a síntese da β-hidroxi oxazolina (14) que foi obtida pela reação do ânion da oxazolina (S)-(-)-2-metil-4-*iso*-propiloxazolina com a (1*R*)-(-)-fencona (Sigma-Aldrich, > 98% e.e.) (Esquema 34).



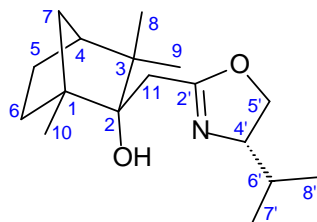
**Esquema 34:** Síntese do ligante (**14**)

A adição de ânions à carbonila de sistemas como o da fencona tem sido discutido em literatura<sup>86, 87, 139</sup> como ocorrendo de forma *exo*, resultando no álcool *endo* preferencialmente (Esquema 35).



**Esquema 35:** Mecanismo de síntese do ligante (**14**)

Para esta reação foi obtido preferencialmente o produto de adição por aproximação *exo* gerando o álcool com excesso diastereomérico superior a 97%. Após a purificação por cromatografia flash a caracterização do produto **14** foi feita por análise dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  (anexo 9, p. 135), RMN  $^{13}\text{C}$  (anexo 10, p. 136), DEPT 135 (anexo 11, p. 137) e espectrometria de massa (anexo 12, p. 138), HMBC com as respectivas atribuições ilustradas na Tabela 5.



**Figura 24:** Estrutura da  $\beta$ -hidroxi oxazolina (**14**) com configuração definida e carbonos numerados.

**Tabela 5:** Dados espectrais de RMN da  $\beta$ -hidroxi oxazolina (**14**)

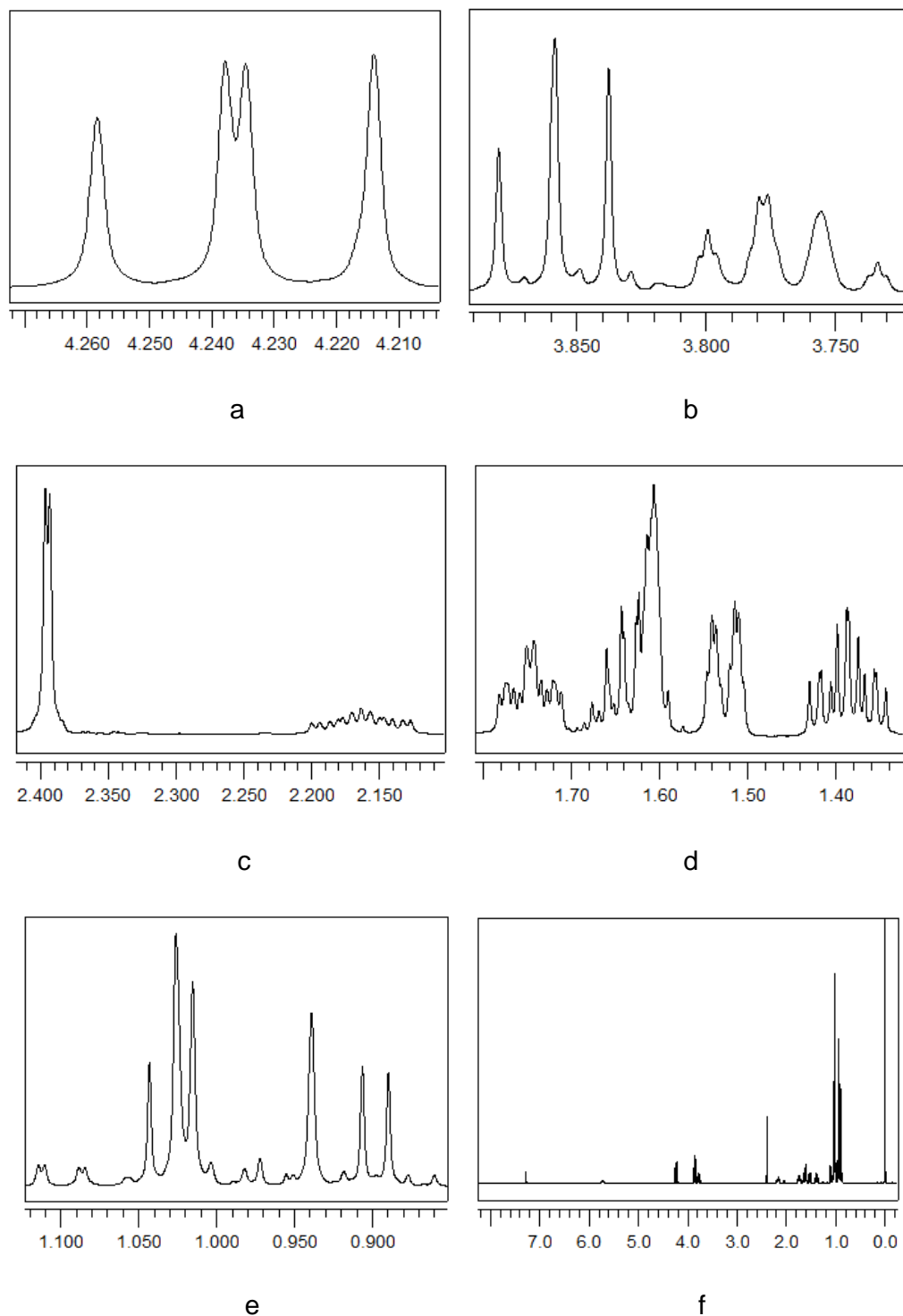
carbono	RMN $^1\text{H}$ (ppm) mult. (J, Hz)	RMN $^{13}\text{C}$ (ppm)	HMBC
1		52,1	
2		79,7	
3		44,6	
4	1,61 (m)	49,9	1, 2, 6, 9
5	1,75 (m)	25,4	1, 3, 4, 7
	1,39 (m)		3, 4, 6
6	2,16 (m)	29,4	1, 2, 7
	0,98 (m)		1, 2, 5, 10
7	1,53 dd (10,4; 1,7)	40,7	1, 4, 5, 6
	1,10 dd (10,4; 1,7)		1, 2, 3, 4, 5
8	1,03 (s)	22,8	2, 3, 4, 9
9	0,94 (s)	27,3	2, 3, 4, 8
10	1,02 (s)	17,8	1, 2, 6, 7
11	2,39 d (1,4)	33,2	
2'		168,1	
4'	3,77 dddt (9,5; 8,7; 8,3; 1,4)	72,5	2', 7', 8'
5'	4,24 dd (9,5; 8,3)	70,1	2', 6'
	3,86 dd (8,7; 8,3)		2', 4', 6'
6'	1,69 (m)	33,3	4', 5', 7', 8'
7'	1,03 d (6,7)	19,6	4', 6', 8'
8'	0,90 d (6,7)	19,1	4', 6', 7'



No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  um sinal característico é relativo ao carbono quaternário (C 2') da ligação C=N que aparece em  $\delta$  168,1 ppm.

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  aparecem dois dubletos em  $\delta$  1,03 e 0,90 ppm respectivamente referentes aos hidrogênios metílicos do grupamento *iso*-propila do anel oxazolínico (C7' e C8') (Figura 25 e). Em  $\delta$  1,63 ppm aparece um multipeto referente ao hidrogênio do carbono do grupamento *iso*-propil oxazolínico (C 6'). Em  $\delta$  3,86 ppm aparece um duplo-dubeto referente ao hidrogênio metilênico do  $\text{CH}_2$  (C5') do anel oxazolínico (Figura 25 b). Em  $\delta$  4,24 ppm aparece um duplo-dubeto referente ao hidrogênio metilênico do  $\text{CH}_2$  (C5') do anel oxazolínico (Figura 25 a). Em  $\delta$  3,77 ppm aparece um duplo-duplo-duplo-tripeto referente ao hidrogênio do carbono oxazolínico terciário (C 4') que acopla com constantes de 9,5; 8,7; 8,3 e 1,4  $\text{H}_z$  (Figura 25 b). Em  $\delta$  2,3 ppm aparece um dubeto referente ao hidrogênio metilênico do  $\text{CH}_2$  (C11)  $\alpha$  C=N, que acopla com o hidrogênio do carbono CH (C 4') constante 1,4  $\text{H}_z$  (Figura 25 c). Alguns dos sinais referentes aos hidrogênios provenientes do anel fencânico aparecem sobrepostos, dificultando um pouco a identificação dos mesmos. Em  $\delta$  1,61 ppm aparece um multipeto referente ao hidrogênio do CH (C 4) do anel fencânico cabeça de ponte. Em  $\delta$  1,00 ppm aparece um multipeto referente ao hidrogênio *endo* metilênico do  $\text{CH}_2$  (C 5). Em  $\delta$  1,75 ppm aparece um multipeto referente ao hidrogênio *exo* metilênico do  $\text{CH}_2$  (C 5) (Figura 25 d). Em  $\delta$  0,98 ppm aparece um multipeto referente ao Hidrogênio *endo* metilênico do  $\text{CH}_2$  (C 6). Em  $\delta$  2,16 ppm aparece um multipeto referente ao Hidrogênio *exo* metilênico do  $\text{CH}_2$  (C 6) (Figura 25 c). Em  $\delta$  1,10 ppm (Figuras 25 e) e 1,53 ppm (Figuras 25 d) aparecem dois dd respectivamente referentes aos Hidrogênios metilênicos do  $\text{CH}_2$  (C 7) que acopla entre si com constante vicinal de 10,4  $\text{H}_z$  e acopla ainda com o hidrogênio do CH (C 4) com constante de 1,7  $\text{H}_z$ . Em  $\delta$  1,03 e 0,94 ppm aparecem dois

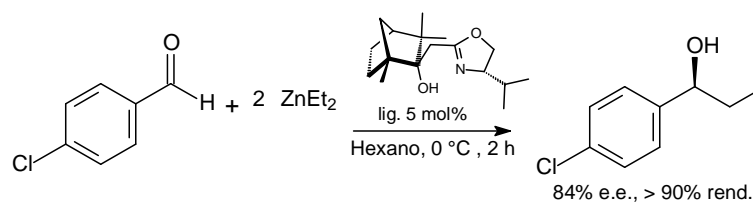
singletos referentes aos Hidrogênios metílicos dos (C 8) e (C 9) respectivamente (Figura 25 e). Em  $\delta$  1,02 ppm aparece um singlete referente ao Hidrogênio metílico do (C 10) (Figura 25 e).



**Figura 25:** Regiões expandidas do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do ligante (14).

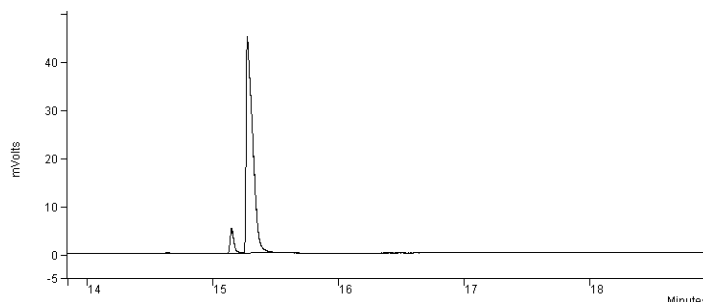
O ligante passou por uma pré-purificação para separação de compostos polares e resíduos de íons metálicos de lítio que poderiam estar presentes na amostra que causariam diminuição na estereosseletividade das adições. Após a purificação o ligante (**14**) foi testado como auxiliar quiral em reação de adição do dietilzinco ao *p*-clorobenzaldeído.

Utilizando-se 5 mol % desta  $\beta$ -hidroxi oxazolina (**14**) em reação de adição do dietilzinco ao *p*-clorobenzaldeído foi possível obter excesso enantiomérico de 84% do enantiômero *S* do álcool (**11**) (Esquema 36), que dá uma relação de 92/8 entre os isômeros *S* e *R*.



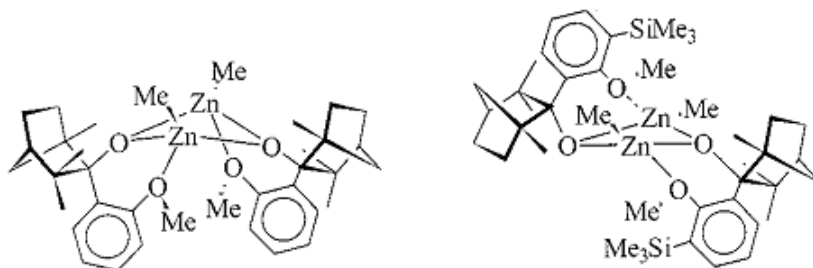
**Esquema 36:** Catálise de adição de dietilzinco frente ao ligante (**14**)

O excesso enantiomérico foi obtido pela integração de áreas dos picos dos enantiômeros no cromatograma gerado em CG com coluna quiral (Figura 26). O rendimento químico foi calculado após purificação e isolamento dos produtos por cromatografia flash<sup>66</sup> e a configuração do enantiômero em excesso foi confirmada pela comparação da rotação ótica específica  $[\alpha]^D$  com o valor de literatura.



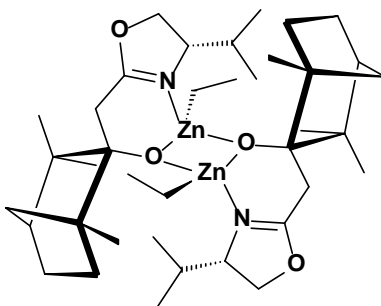
**Figura 26:** Cromatograma do produto de adição de dietilzinco ao *p*-clorobenzaldeído com o ligante (**14**) obtido em cromatógrafo gasoso com coluna quiral CHIRASIL-DEX CB- $\beta$ -ciclodextrina.

Pelos estudos realizados por Golfuss e Steigelmann<sup>86, 87</sup> com ligantes derivados da adição de ânions organolítio à fencona foi demonstrada a formação de dois intermediários diméricos dependendo do substituinte no anel aromático (Figura 27).



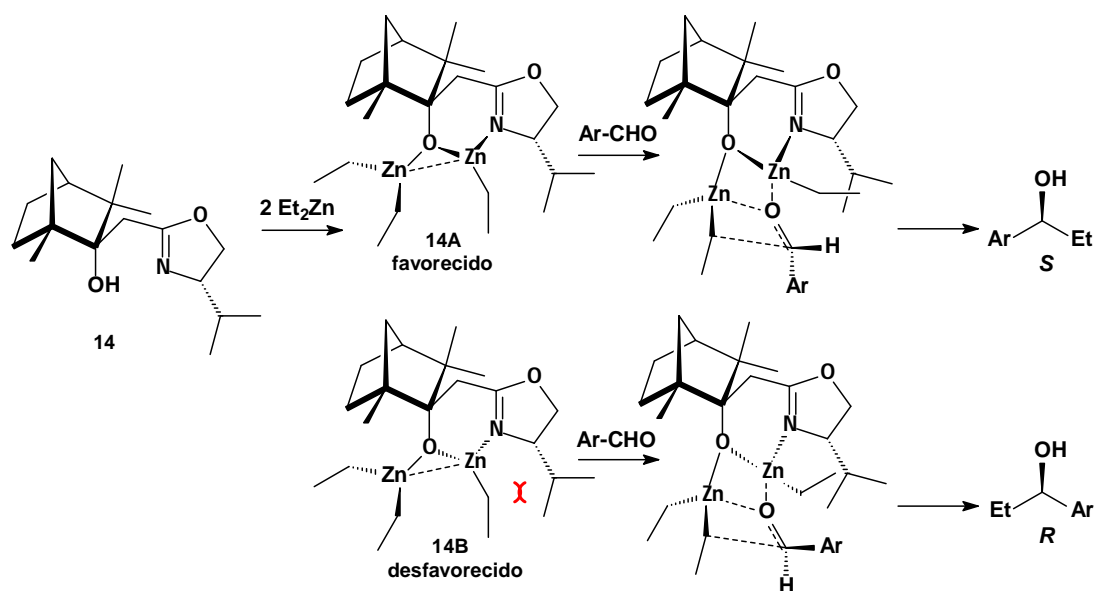
**Figura 27:** Modelo dimérico de Golfuss e Steigelmann.

Como o ligante **14** tem estrutura semelhante ao ligante de Golfuss e Steigelmann com substituinte  $-\text{SiMe}_3$  em posição orto no anel aromático, o complexo dimérico intermediário formado deve ter a estrutura demonstrada na (Figura 28).



**Figura 28:** Modelo dimérico proposto para o ligante (**14**)

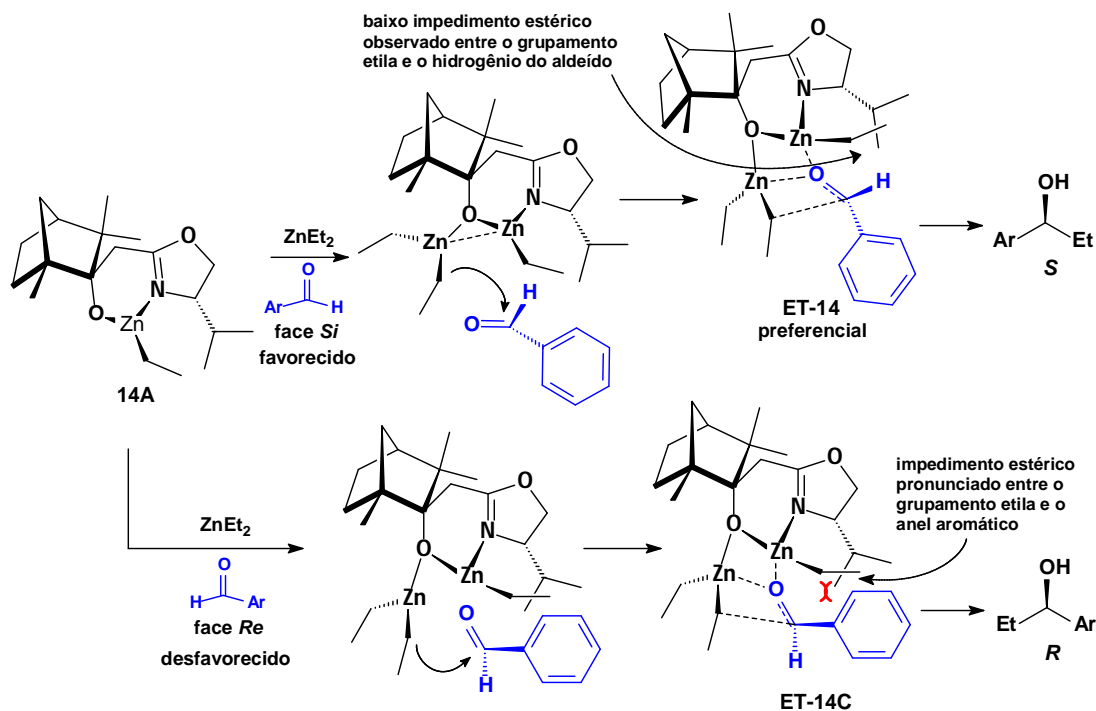
A formação do estereoisômero *S* com a utilização deste ligante pode ser melhor compreendida através da proposta mecanística de formação do complexo responsável pela adição do dietilzinco ao aldeído (Esquema 37). Nestas reações há a formação de mais de um complexo intermediário.<sup>73, 75, 79-83</sup>



**Esquema 37:** Proposta mecanística utilizando o ligante (14)

Pelo (Esquema 37) é possível visualizar que um dos prováveis intermediários é desfavorecido pela conformação rígida do anel bicíclico e pelo fato do grupamento *iso*-propila oxazolínico estar voltado para a face de trás do plano do ligante dificultando a formação do complexo quiral (14B) entre o ligante 14 e o dietilzinco com as ligações O-Zn-N voltadas para esta face devido a efeitos estéricos. No entanto para este ligante o complexo quiral (14A) é mais favorecido e deve ser formado com as ligações O-Zn-N direcionadas preferencialmente para fora do plano diminuindo os efeitos estéricos proporcionados principalmente pelo grupamento *iso*-propila oxazolínico e também pela metila *endo* fencânica, com a etila ligada ao átomo de zinco, dirigindo o curso da catálise para a formação do álcool com estereoquímica (S).

A formação preferencial do enantiômero (S) pode ser melhor compreendida pela proposta mecanística apresentada no Esquema 38 onde são demonstrados os prováveis grupamentos responsáveis pelo impedimento estérico que define a estereoquímica da adição do dietilzinco ao aldeído.

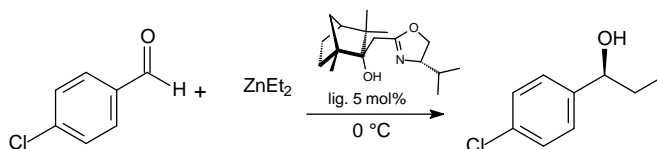


**Esquema 38:** Proposta mecanística utilizando o ligante (14)

No ciclo catalítico proposto no Esquema 38 a reação entre o dietilzinco e o ligante quiral **14** leva à formação do catalisador quiral (**14A**). O ataque de (**14A**) à face *Si* do substrato pró-quiral gera o estado de transição **ET-14**, enquanto o ataque à face *Re* do substrato pró-quiral conduz ao estado de transição **ET-14C**. Os estados de transição **ET-16** e **ET-14C** são competitivos e diastereoisoméricos e, portanto, de energias diferentes. Nessas espécies, a rigidez do sistema é devida a uma quelação do zinco com o oxigênio da carbonila. A maior interação entre a etila e o grupo aromático no estado de transição **ET-14C** faz com que o estado de transição **ET-14** seja preferencial e menos energético do que **ET-14C**. O grupo etila desse complexo de zinco quiral é transferido de forma enantiosseletiva à face *Si* do substrato pró-quiral gerando o álcool enriquecido com estereoquímica (*S*).

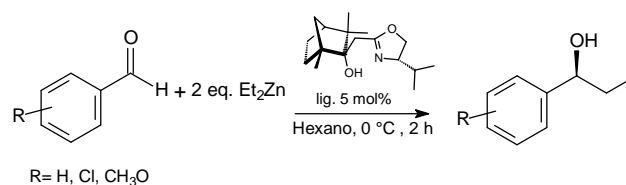
Com o ligante (**14**), foram repetidos os estudos do melhor solvente ou mistura de solventes, que anteriormente foram realizados com o ligante (**9**) (Tabela 3) visando a adição do dietilzinco ao aldeído.. Os resultados obtidos com o ligante (**14**) foram semelhantes aos anteriores, tendo sido obtidos valores de e.e. bastante próximos mas com um rendimento químico maior quando se usou hexano como solvente. (Tabela 6) sendo que a mistura hexano:tolueno ou o tolueno são mais utilizados nas publicações de trabalhos semelhantes.<sup>73</sup>

**Tabela 6:** Resultados dos estudos envolvendo o efeito do solvente no rendimento e estereosseletividade na adição de dietilzinco ao *p*-clorobenzaldeído com o ligante (**14**)



Temp.	Solv.	Tempo (h)	Rend. (%)	e.e. (%)
0 °C	Hexano	2	89	84,0
0 °C	Hexano:Tolueno (1:1)	2	77	81,2
0 °C	Hexano:Éter (1:1)	2	58	82,9

Com a confirmação do hexano como melhor solvente foram feitas adições na série de aldeídos aromáticos estudados com rendimentos altos e excessos enantioméricos muito bons, sendo que o melhor resultado de adição foi obtido com o *m*-metoxibenzaldeído (Tabela 7).

**Tabela 7:** Resultados de adição de dietilzinco em aldeídos aromáticos utilizando o ligante (**14**)

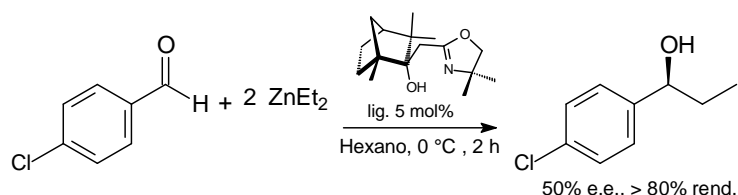
Aldeído	Solvente	Tempo (h)	Rend. (%)	e.e. (%)	Razão Enant. S / R	[α] <sub>D</sub> (Conc. Solv.)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO	Hexano	2	93	88,0	94 / 6	-40,1(c= 1, CHCl <sub>3</sub> )
<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	Hexano	2	89	84,0	92 / 8	-27,2(c= 1, CHCl <sub>3</sub> )
<i>o</i> -CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	Hexano	2	88	85,0	92,5/7,5	-48,7(c= 1, Tolueno)
<i>m</i> -CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	Hexano	2	91	91,4	95,7/4,3	-26,1(c= 1 ,Tolueno)
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	Hexano	2	89	89,8	94,9/5,1	-34,0(c= ,Benzeno)

### 3.1.4. OBTENÇÃO DA β-HIDROXI OXAZOLINA QUIRAL ATRAVÉS DA ADIÇÃO DO ÂNION DA 2,4,4-TRIMETILOXAZOLINA À (-)-FENCONA

Como o ligante derivado da mentona que apresentou os melhores resultados nas adições de dietilzinco a aldeídos foi a β-hidroxi oxazolina (**9**) derivada da oxazolina aquiral (2,4,4-trimetiloxazolina) (Tabela 3) e no caso da fencona os estudos foram iniciados com a β-hidroxi oxazolina (**14**) derivada da oxazolina quiral [(*S*)-(-)-2-metil-4-isopropiloxazolina], indicando um elevado potencial como auxiliar quiral (Tabela 5), passou-se também a estudar a β-hidroxi oxazolina (**15**) derivada da fencona e da 2,4,4-trimetiloxazolina. Após a síntese e caracterização do ligante (**15**), a reação de adição do dietilzinco ao aldeído foi efetuada nas condições descritas anteriormente (Esquema 39), no entanto o e.e. não passou de 50% com este ligante, demonstrando que, no caso da β-hidroxi oxazolina da fencona, o estereocentro oxazolínico definido é de grande importância na indução assimétrica no momento da formação do álcool. A β-hidroxi oxazolina (**15**) derivada da fencona foi caracterizada por RMN <sup>1</sup>H (anexo

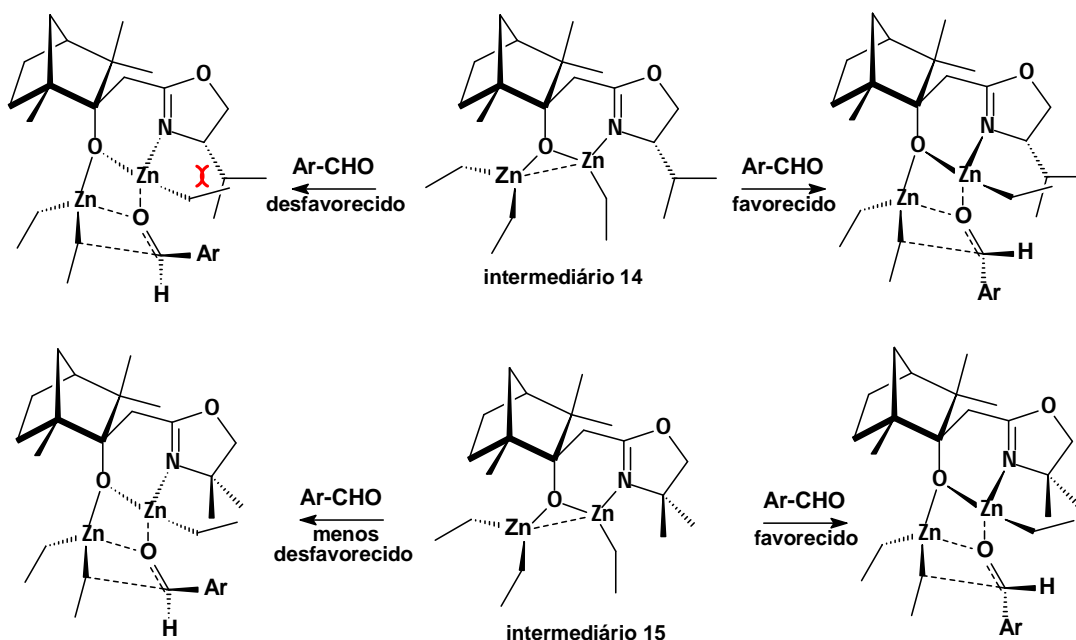


13, p. 139), por RMN  $^{13}\text{C}$  (anexo 14, p. 140) e DEPT 135 (anexo 15, p. 140) e espectrometria de massa (anexo 16, p. 141).



**Esquema 39:** Catálise de adição de dietilzinco frente ao ligante (15)

Com os ligantes (14) e (15), derivados da fencona, o grupamento *iso*-propila no anel oxazolínico tem efeito contrário ao observado com os ligantes (9) e (13), este efeito ocorre pelo fato do grupamento *iso*-propila no anel oxazolínico do intermediário 14 (Esquema 40) estar posicionado na face de trás do plano do catalisador quiral fazendo com que a etila ligada ao zinco se posicione preferencialmente para frente do plano permitindo o ataque à face *Si* do substrato pró-quiral. Já no intermediário 15 (Esquema 40) a presença dos grupamentos metila no anel oxazolínico aumenta a probabilidade da etila se posicionar na face de trás do plano do catalisador quiral permitindo o ataque à face *Si* do substrato pró-quiral, aumentando a formação do álcool com configuração (*R*) e diminuindo desta forma o excesso enantiomérico na catálise de adição assimétrica de dietilzinco a aldeídos com o ligante 15.

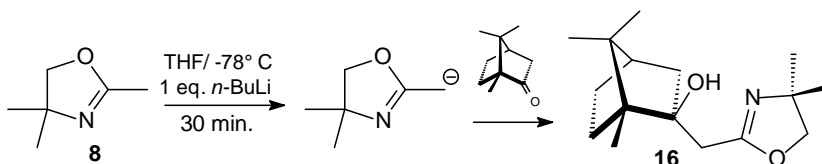


**Esquema 40:** Proposta mecanística utilizando os ligantes (14) e (15)

### 3.1.5. OBTENÇÃO DA $\beta$ -HIDROXI OXAZOLINA QUIRAL ATRAVÉS DA ADIÇÃO DO ÂNION DA 2,4,4-TRIMETILOXAZOLINA À (+)-CÂNFORA

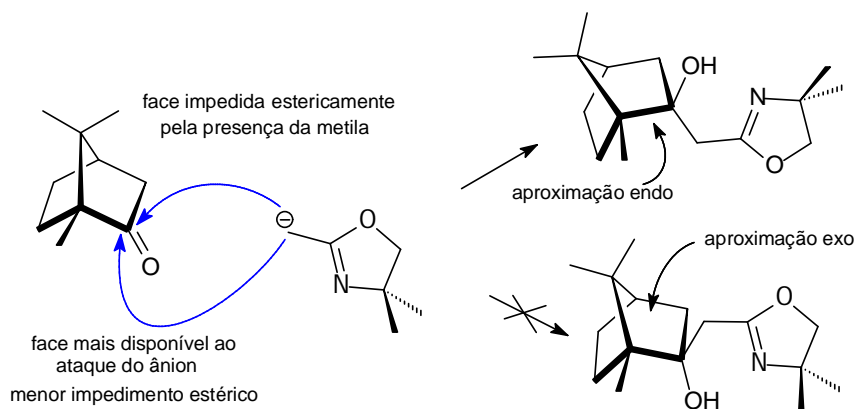
Como os resultados obtidos com a  $\beta$ -hidroxi oxazolina (14) derivada da (-)-fencona melhoraram bastante comparados aos obtidos com a  $\beta$ -hidroxi oxazolina (9) derivada da (-)-mentona, passou-se a estudar as  $\beta$ -hidroxi oxazolinas derivadas da (+)-cânfora.

Para gerar o ânion oxazolínico foi utilizado um equivalente de 2,4,4-trimetiloxazolina dissolvida em THF anidro e 1,1 equivalentes de *n*-BuLi em hexano a -78 °C, mantendo o meio reacional a esta temperatura por trinta minutos; após este período adicionou-se um equivalente de (+)-canfora (Fluka, e.e. > 97%) dissolvido em THF anidro a -78 °C (Esquema 41) obtendo-se a  $\beta$ -hidroxi oxazolina (16). O consumo dos reagentes e a formação de produtos foram monitorados por cromatografia em camada delgada (CCD).



**Esquema 41:** Síntese do ligante (**16**)

Pelo fato da molécula de cânfora ter um elevado impedimento estérico causado pela metila na face exo do biciclo, no momento da adição do ânion oxazolínico é formado preferencialmente o isômero que se aproxima de forma *endo* (Esquema 42) <sup>70, 71</sup>, ao contrário do que é observado para a adição à carbonila da fencona. Pelos resultados obtidos via CG com coluna quiral é formado preferencialmente um dos estereoisômeros com e.d. superior a 96%. A β-hidroxi oxazolina (**16**) derivada da (+)-canfora foi caracterizada e por RMN de Hidrogênio <sup>1</sup>H (anexo 17, p. 142), de Carbono <sup>13</sup>C (anexo 18, p. 142), DEPT 135 anexo 19, p. 143) e espectrometria de massa (anexo 20, p. 144

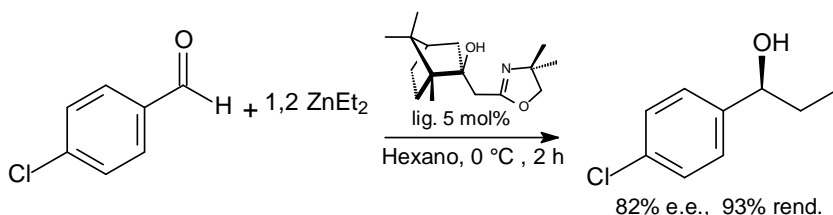


**Esquema 42:** Mecanismo de síntese do ligante (**16**)

Após a caracterização e confirmação da β-hidroxi oxazolina (**16**) derivada da (+)-cânfora a sua capacidade como indutor quiral foi testada em reações de catálise em adição de dietilzinco a aldeídos. O procedimento para o estudo deste ligante foi o mesmo utilizado para a β-hidroxi oxazolina (**9**) derivada da (-)-mentona. O ligante passou por uma pré-purificação para separação de compostos

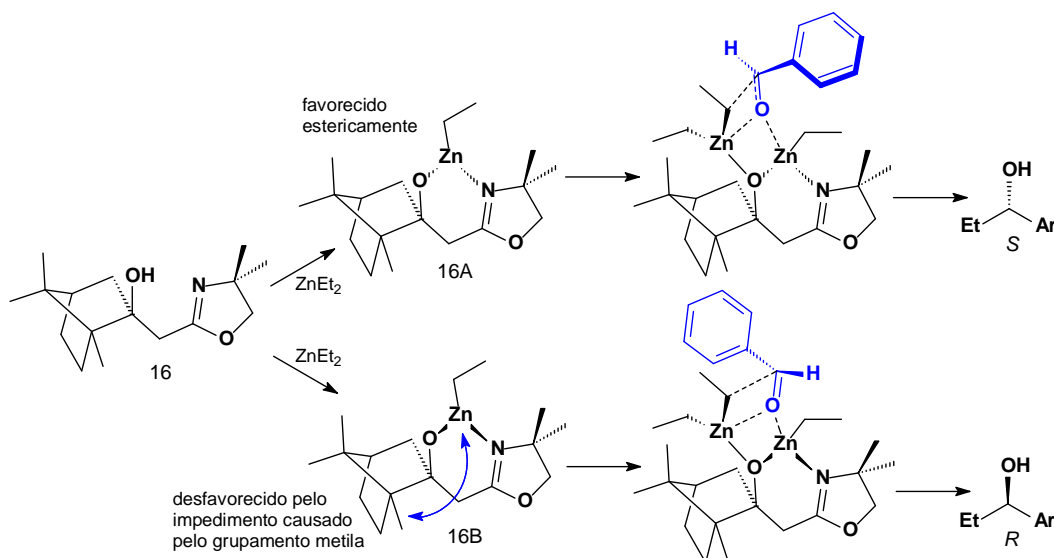
polares e resíduos de íons metálicos de lítio que poderiam estar presentes na amostra e causariam diminuição na estereosseletividade das adições.

Utilizando-se 5mol % desta  $\beta$ -hidroxi oxazolina (**16**) em reação de adição do dietilzinco ao *p*-clorobenzaldeído foi possível obter e.e. de 82% do enantiômero *S* do álcool (**11**) (Esquema 43), que dá uma relação de 91/9 entre os isômeros *S* e *R*, melhorando o e.e. da adição comparado com o ligante (**9**).



**Esquema 43:** Catálise de adição de dietilzinco frente ao ligante (**16**)

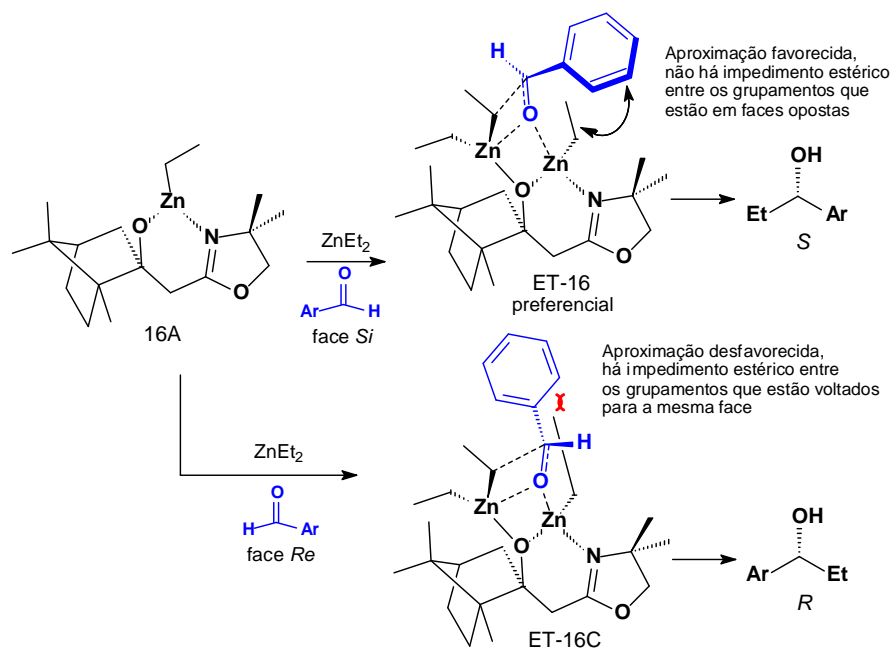
A formação do enantiômero *S* com a utilização deste ligante pode ser melhor compreendida através da proposta mecanística de formação do complexo responsável pela adição do dietilzinco ao aldeído (Esquema 44).



**Esquema 44:** Proposta mecanística utilizando o ligante (**16**)

Para o ligante quirais **16** no Esquema 44 está sendo proposto a formação de dois catalisadores quirais com diferentes estabilidades, sendo que o (**16A**) é mais favorecido pela sua maior estabilidade, dirigindo o curso da catálise para a formação do álcool com estereoquímica (*S*), enquanto que o catalisador (**16B**) é menos favorecido pela repulsão causada pela metila do esqueleto norbonano dificultando o direcionamento da ligação O-Zn-N para a face anti ao esqueleto norbonano que dirige o curso da catálise para a formação do álcool (*R*).

No Esquema 45 está sendo detalhado o curso da catálise assimétrica a partir do catalisador (**16A**).



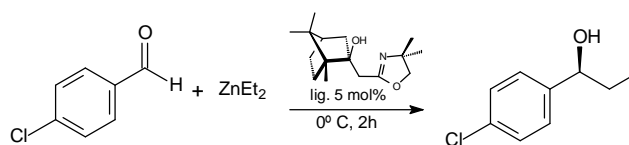
**Esquema 45:** Proposta mecanística utilizando o ligante (**16**)

No ciclo catalítico proposto no Esquema 45 a reação entre o dietilzinco e o ligante quiral **16** leva à formação do catalisador quiral (**16A**). O ataque de (**16A**) à face *Si* do substrato pró-quiral gera o estado de transição **ET-16**, enquanto o ataque à face *Re* do substrato pró-quiral conduz ao estado de transição **ET-16C**. Os estados de transição **ET-16** e **ET-16C** são competitivos e diastereoisoméricos e, portanto, de energias diferentes. Nessas espécies, a rigidez do sistema é

devida a uma quelação do zinco com o oxigênio da carbonila. A maior interação entre a etila e o grupamento aromático no estado de transição **ET-16C** faz com que o estado de transição **ET-16** seja preferencial e menos energético do que **ET-16C**. O grupamento etila desse complexo de zinco quiral é transferido de forma enantiosseletiva à face *Si* do substrato pró-quiral gerando o álcool enriquecido com estereoquímica (*S*).

Com o ligante (**16**), foram repetidos os estudos do melhor solvente ou mistura de solventes, que foram realizados com o ligante (**9**) e (**14**) (Tabelas 3 e 5) utilizados nas reações de adição do dietilzinco ao aldeído, discutido anteriormente. Os resultados obtidos com o ligante (**16**) foram semelhantes aos anteriores, com o melhor e.e. e rendimento químico observados quando se usou hexano como solvente (Tabela 7).

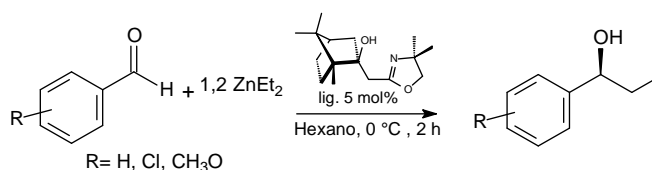
**Tabela 8:** Resultados dos estudos envolvendo o efeito do solvente no rendimento e estereosseletividade na adição de dietilzinco ao *p*-clorobenzaldeído com o ligante (**16**)



Temp.	Solv.	Tempo (h)	Rend. (%)	e.e. (%)
0 °C	Hexano	2	93	82,0
0 °C	Hexano:Tolueno (1:1)	2	87	79,5
0 °C	Hexano:Éter (1:1)	2	81	80,0

Com a confirmação do hexano como o melhor solvente para as reações de adição de dietilzinco ao *p*-clorobenzaldeído com o ligante (**16**) foram feitas adições na série de aldeídos aromáticos estudados, com altos rendimentos e excessos enantioméricos acima de 80%, sendo que o melhor resultado de adição foi obtido com o *m*-metoxibenzaldeído (Tabela 8).

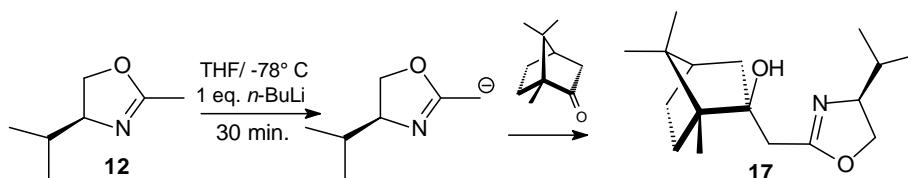
**Tabela 9:** Resultados de adição de dietilzinco em aldeídos aromáticos utilizando o ligante (**16**)



Aldeído	Solvente	Tempo (h)	Rend. (%)	e.e. (%)	Razão Enant. S / R	[α] <sub>D</sub> (Conc. Solv.)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO	Hexano	2	94	82,0	91 / 9	-38,7(c= 1, CHCl <sub>3</sub> )
<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	Hexano	2	93	82,0	91 / 9	-26,3(c= 1, CHCl <sub>3</sub> )
<i>o</i> -CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	Hexano	2	91	80,0	90 / 10	-45,2(c= 1, Tolueno)
<i>m</i> -CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	Hexano	2	94	82,6	91,3/8,7	-23,6(c= 1, Tolueno)
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	Hexano	2	90	81,0	90,5/9,5	-30,8(c= 1, Benzeno)

### 3.1.6. OBTENÇÃO DA $\beta$ -HIDROXI OXAZOLINA QUIRAL ATRAVÉS DA ADIÇÃO DO ÂNION DA 2,4,4-TRIMETILOXAZOLINA À (+)-CÂNFORA

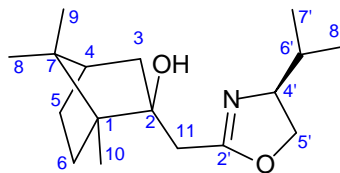
Os resultados obtidos com este ligante (**16**) não são tão expressivos quanto os obtidos com o ligante (**14**), mas são melhores que os obtidos com o ligante (**9**), a partir destes resultados passou-se a estudar a  $\beta$ -hidroxi oxazolina (**17**), que foi obtida pela reação do ânion da oxazolina (S)-(-)-2-metil-4-isopropiloxazolina com a (+)-canfora comercial (Esquema 46).



**Esquema 46:** Síntese do ligante (**17**)

Como descrito anteriormente para o ligante **16** neste caso novamente foi obtido preferencialmente o enantiômero de aproximação *endo* com estereosseletividade superior a 97%. Após a purificação por cromatografia flash a caracterização do produto **17** foi feita por análise dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  (anexo 21, p. 145), RMN  $^{13}\text{C}$  (anexo 22, p. 145) e DEPT 135 (anexo 23, p. 146) e espectrometria de massa (anexo 24, p. 147), HMBC e NOE com as respectivas atribuições ilustradas na Tabela 10.



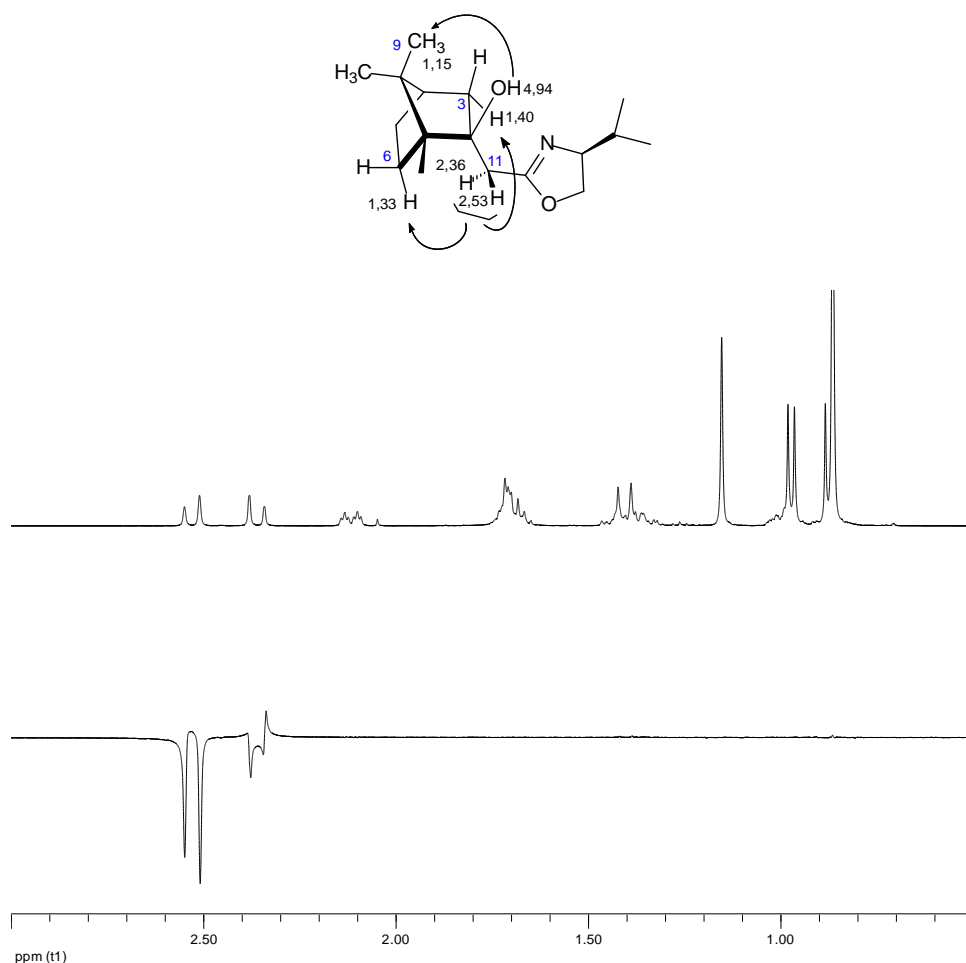


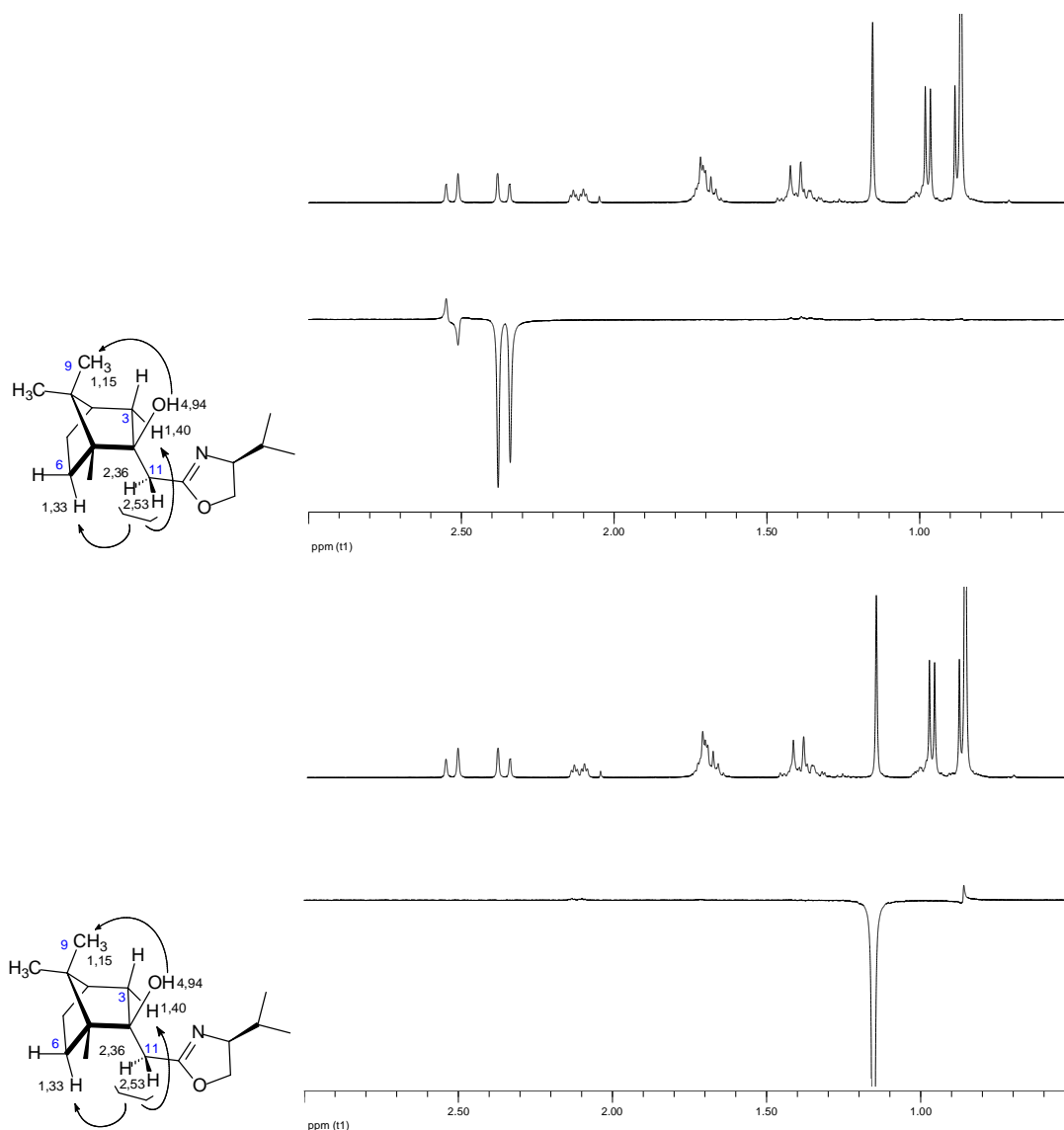
**Figura 29:** Estrutura da  $\beta$ -hidroxi oxazolina (**17**) com configuração definida e carbonos numerados.

**Tabela 10:** Dados espectrais de RMN da  $\beta$ -hidroxi oxazolina (**17**)

carbono	RMN $^1\text{H}$ (ppm) mult. (J, Hz)	RMN $^{13}\text{C}$ (ppm)	HMBC	NOE
1		52,2		
2		78,7		
3	2,11 dddd (13,3; 3,7; 3,4; 1,0) 1,40 d (13,3)	46,9	2, 4, 5, 11 (fraco) 1, 4, 5, 7, 11 (forte)	1,15; 1,40; 1,71; 4,94
4	1,71 (m)	45,2	2, 3	
5	1,72 (m) 1,00 (m)	26,9	1, 4, 6 3, 4, 7	
6	1,41 (m) 1,33 (m)	30,5	1, 5, 10 1, 2, 5, 7	
7		49,2		
8	0,85 (s)	21,1	1, 4, 7, 9	
9	1,15 (s)	21,5	1, 4, 7, 8	0,86; 2,11; 1,71; 0,85 e OH 4,94
10	0,86 (s)	10,7	1, 2, 6, 7	
11	2,53 ddd (15,7; 1,3; 1,0) 2,36 dd (15,7; 1,3)	36,6	2, 3, 6, 2' 1, 2, 6, 2'	2,36; 1,40; 1,33; 0,86 2,53; 1,40; 1,33
2'		166,6		
4'	3,85 (m)	72,1	2', 6', 7', 8'	
5'	4,23 (m) 3,90 (m)	69,8	2', 6' 2', 4', 6'	
6'	1,69 (m)	32,9	4', 5', 7', 8'	
7'	0,87 d (6,8)	18,5	4', 6', 8'	
8'	0,97 d (6,7)	19,0	4', 6', 7'	

A estereoquímica da adição do ânion oxazolínico à carbonila da (+)-cânfora foi definida por NOE (Figura 30) pela irradiação seletiva dos hidrogênios no carbono **11**, os quais mostraram interação com os hidrogênios *endo* dos carbonos **3** e **6**, definindo a entrada do sistema oxazolínico em *endo*, tendo em vista que esta interação não seria observada caso essa entrada ocorresse em *exo*. Ainda foi possível observar após a irradiação seletiva dos hidrogênios do carbono **9** a interação com o hidrogênio da hidroxila que se encontra em *exo*, caso contrário não seria observada esta interação. A posição exata da estereoquímica dos grupos e dos hidrogênios foi definida pelas constantes de acoplamento, NOE e HMBC por interações entre os mesmos, tendo em vista que a cânfora de partida era oticamente pura.





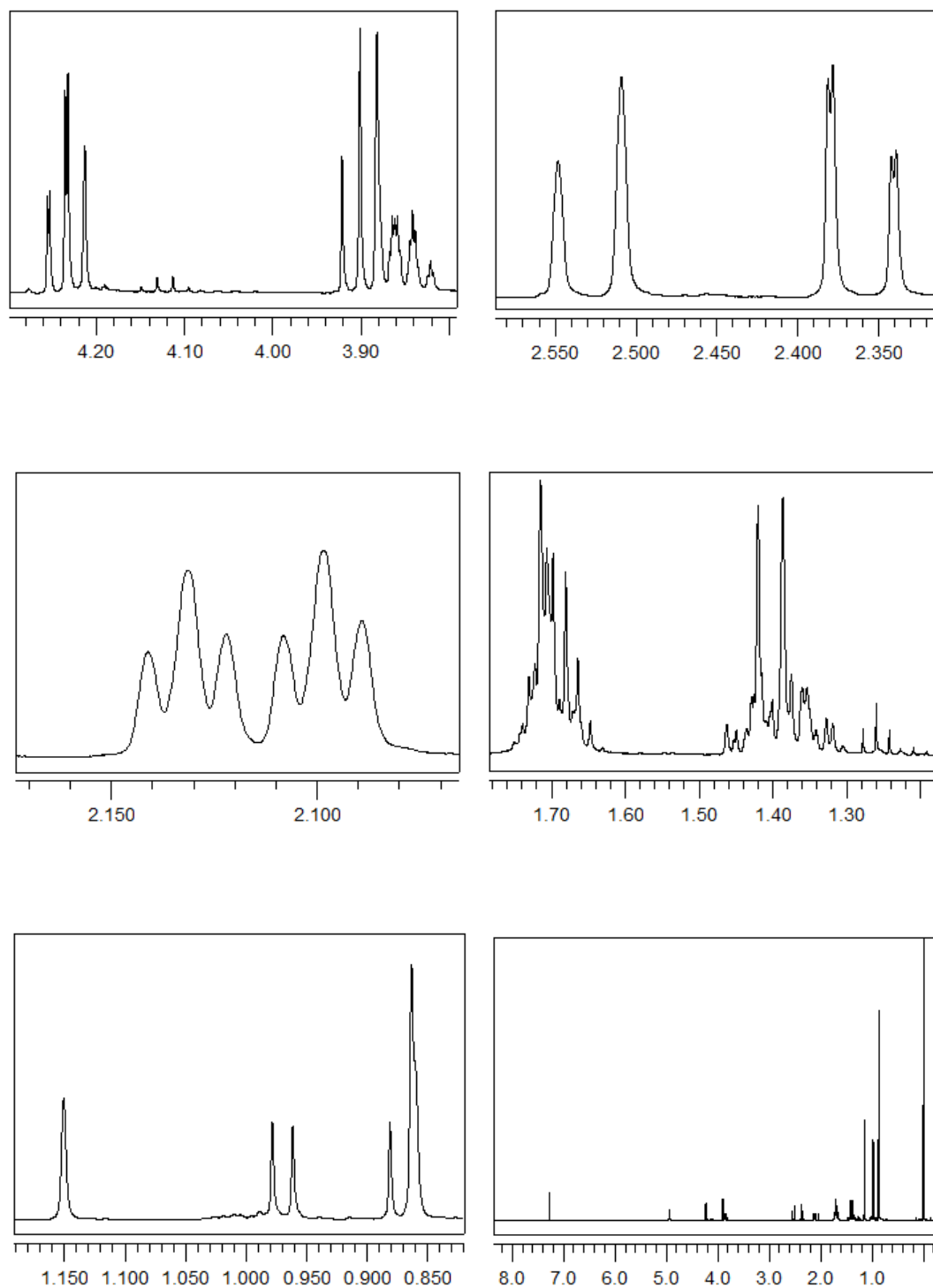
**Figura 30:** Estrutura da β-hidroxi oxazolina (17) com configuração definida e espectros de hidrogênio e NOE com regiões de irradiação seletiva.

No espectro de RMN <sup>13</sup>C um sinal característico é relativo ao carbono quaternário (C 2') da ligação C=N que aparece em 166,6 ppm.

No espectro de RMN <sup>1</sup>H aparecem dois dubletos em δ 0,87 e 0,97 ppm respectivamente referentes aos hidrogênios metílicos do anel oxazolínico (C7' e C8') (Figura 31 e). Em 1,69 ppm aparece um multipeto referente ao hidrogênio do carbono do grupoamento *iso*-propil (C 6') (Figura 31 d). Em δ 3,90 e 4,23 ppm aparecem dois multipetos referentes aos hidrogênios metilênicos do CH<sub>2</sub> (C5') do

anel oxazolírico (Figura 31 a). Em  $\delta$  3,85 ppm aparece um multipeto referente ao hidrogênio do carbono oxazolírico terciário (C 4') (Figura 31 a). Em  $\delta$  2,36 ppm aparece um duplo-dubeto referente ao hidrogênio metilênico do CH<sub>2</sub> (C11)  $\alpha$  C=N, que acopla com o hidrogênio vizinho com constante geminal de  $\delta$  15,7 Hz e ainda acopla com outro hidrogênio com constante de  $\delta$  1,3 Hz (Figura 31 b). Em  $\delta$  2,53 ppm aparece um duplo-duplo-dubeto referente ao hidrogênio metilênico do CH<sub>2</sub> (C11)  $\alpha$  C=N, que acopla com o hidrogênio vizinho com constante geminal de  $\delta$  15,7 Hz e ainda acopla com outros dois hidrogênios com constante de  $\delta$  1,3 e 1,0 Hz (Figura 31 b). Alguns dos sinais referentes aos hidrogênios provenientes do anel canfênico aparecem sobrepostos, dificultando um pouco a identificação dos mesmos. Em  $\delta$  2.11 ppm aparece um duplo-duplo-duplo-dubeto referente ao hidrogênio do CH<sub>2</sub> (C 3) do anel canfênico que se encontra em *exo* acoplado com o hidrogênio *endo* deste carbono com constante geminal de 13,3 Hz e acoplado com mais três hidrogênios com constantes de 3,7; 3,4 e 1,0 Hz (Figura 31 c). Em  $\delta$  1,14 ppm aparece um dubeto referente ao hidrogênio do CH<sub>2</sub> (C 3) do anel canfênico que se encontra em *endo* acoplado com o hidrogênio *exo* deste carbono com constante geminal de 13,3 Hz (Figura 31 d). Em  $\delta$  1,71 ppm aparece um multipeto referente ao hidrogênio do CH (C 4) do anel canfênico cabeça de ponte (Figura 31 d). Em  $\delta$  1,00 ppm aparece um multipeto referente ao Hidrogênio *endo* metilênico do CH<sub>2</sub> (C 5) (Figura 31 e). Em  $\delta$  1,72 ppm aparece um multipeto referente ao hidrogênio *exo* metilênico do CH<sub>2</sub> (C 5) (Figura 31 d). Em  $\delta$  1,33 ppm aparece um multipeto referente ao Hidrogênio *endo* metilênico do CH<sub>2</sub> (C 6) (Figura 31 d). Em  $\delta$  1,41 ppm aparece um multipeto referente ao hidrogênio *exo* metilênico do CH<sub>2</sub> (C 6) (Figura 31 d). Em  $\delta$  0,85 e 1.15 pm aparecem dois singletos referentes aos hidrogênios metílicos dos (C 8) e

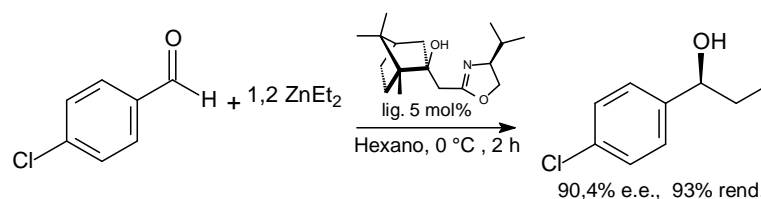
(C 9) respectivamente (Figura 31 e). Em  $\delta$  0,86 ppm aparece um singlete referente ao Hidrogênio metílico do (C 10) (Figura 31 e).



**Figura 30:** Regiões expandidas do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do ligante (17).

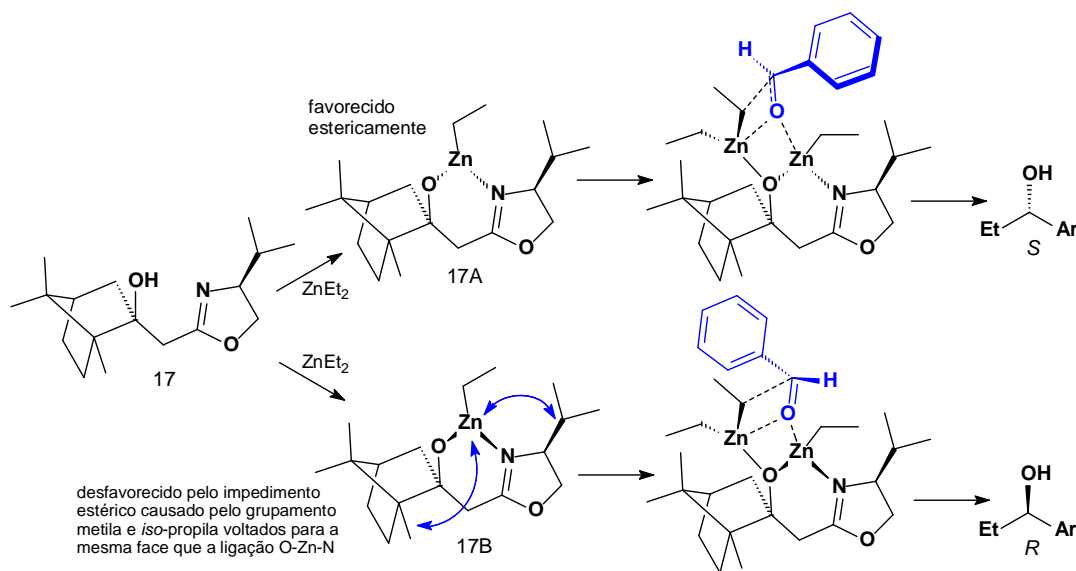
O ligante passou por uma pré-purificação como descrito para os ligantes anteriores e foi testado como auxiliar quiral em reação de adição do dietilzinco ao *p*-clorobenzaldeído.

Utilizando-se 5 mol % da  $\beta$ -hidroxi oxazolina (**17**) em reação de adição do dietilzinco ao *p*-clorobenzaldeído foi possível obter um e.e. de 90,4% do isômero *S* do álcool (**11**) (Esquema 47), que dá uma relação de 95,2/4,8 entre os estereoisômeros *S* e *R*.



**Esquema 47:** Catálise de adição de dietilzinco frente ao ligante (**17**)

Neste estágio foi possível propor um mecanismo mais detalhado para a formação do estereoisômero *S*, que pode ser visualizado no Esquema 48. São propostos dois complexos intermediários possíveis, no entanto a formação de um deles é muito desfavorecida pelo impedimento estérico causado pelo grupamento *iso*-propila oxazolínico presente no ligante.

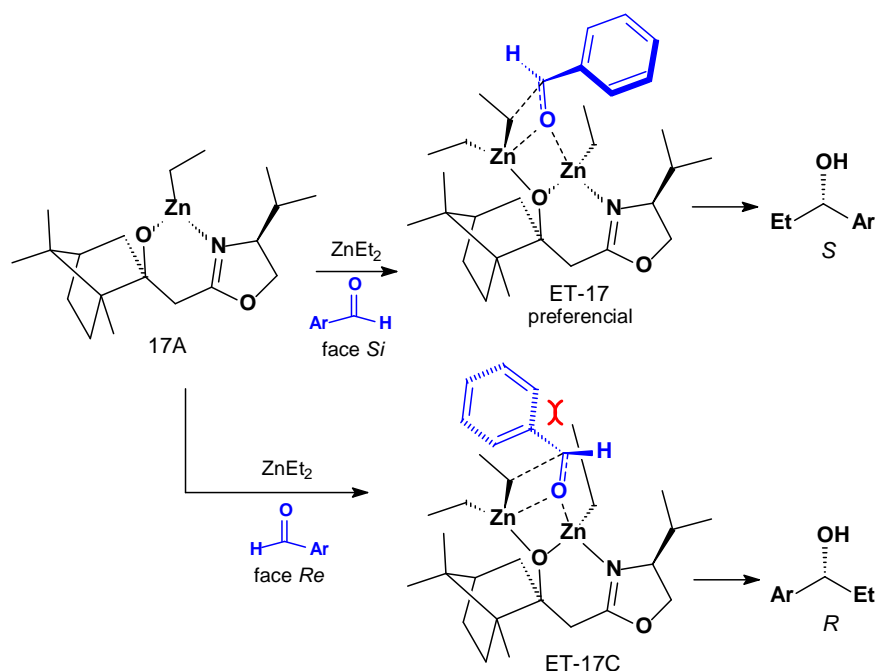


**Esquema 48:** Proposta mecanística utilizando o ligante (**17**)

Para o ligante quirais **17** no Esquema 48 assim como foi feito para o ligante **16** no Esquema 44 está sendo proposto a formação de dois catalisadores quirais com diferentes estabilidades, sendo que o (**17A**) é ainda mais favorecido que o catalisador (**16A**) pela sua maior estabilidade, dirigindo o curso da catálise para a formação do álcool com estereoquímica (*S*), enquanto que o catalisador (**17B**) é ainda menos favorecido que o catalisador (**16B**) pela repulsão causada pela metila do esqueleto norbonano e principalmente pela presença do grupamento *iso*-propila oxazolínico voltado para fora do plano que causa uma repulsão extra, impedindo o direcionamento da ligação O-Zn para a face anti ao esqueleto norbonano que dirigiria o curso da catálise para a formação do álcool (*R*).

Desta forma o ligante **17** gera um catalisador mais estável e eficiente que o ligante **16**, sendo possível obter maiores excessos enantioméricos a partir da formação de (**17B**) em relação a (**16B**) quando utilizados em catálise assimétrica.

No Esquema 49 está sendo detalhado o curso da catálise assimétrica a partir do catalisador (**17A**).

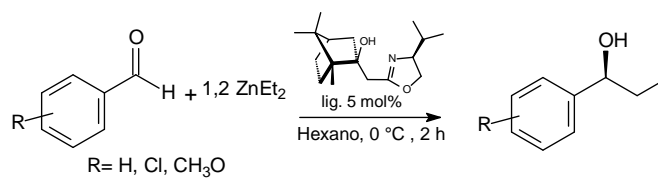


**Esquema 49:** Proposta mecanística utilizando o ligante (**17**)

No ciclo catalítico proposto no Esquema 49 a reação entre o dietilzinco e o ligante quiral **16** leva à formação do catalisador quiral (**17A**). O ataque de (**17A**) à face *Si* do substrato pró-quiral gera o estado de transição (**ET-17**), enquanto o ataque à face *Re* do substrato pró-quiral conduz ao estado de transição (**ET-17C**). Como mostrado no Esquema 48 a formação do catalisador (**17B**) é extremamente desfavorecida ocasionado por efeitos estéricos, desta forma o curso da catálise assimétrica será dirigida pelos estados de transição (**ET-17**) e (**ET-17C**). Os estados de transição (**ET-17**) e (**ET-17C**) são competitivos e diastereoisoméricos e, portanto, de energias diferentes. Nessas espécies, a rigidez do sistema é devida a uma quelação do zinco com o oxigênio da carbonila. A maior interação entre a etila e o grupamento aromático no estado de transição (**ET-17C**) faz com que o estado de transição (**ET-17**) seja preferencial e menos energético do que (**ET-17C**). O grupamento etila desse complexo de zinco quiral é transferido de forma enantiosseletiva à face *Si* do substrato pró-quiral gerando o álcool enriquecido com estereoquímica (*S*).

Como para todos os ligantes estudados anteriormente o hexano foi o melhor solvente e como os testes de adição do dietil zinco ao *p*-clorobenzaldeído com o ligante (**17**) foram realizados em hexano apresentando ótimos resultados, optou-se por utilizar o hexano como solvente para toda a série de aldeídos investigados nas reações de adição de dietilzinco. Os resultados destas reações de adição (Tabela 9) demonstram que este é o melhor dos ligantes estudados neste trabalho, tendo em vista que o menor e.e. foi obtido na adição efetuada no *o*-metoxibenzaldeído com 85,4% e as adições aos demais aldeídos os e.e. foram superiores a 90%.



**Tabela 11:** Resultados de adição de dietil zinco em aldeídos aromáticos utilizando o ligante (17)

Aldeído	Solvente	Tempo (h)	Rend. (%)	e.e. (%)	Razão Enant. S / R	[α] <sub>D</sub> (Conc. Solv.)
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO	Hexano	2	95	90,8	95,4/4,6	-42,0(c= 1, CHCl <sub>3</sub> )
<i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	Hexano	2	93	90,4	95,2/4,8	-27,2(c= 1, CHCl <sub>3</sub> )
<i>o</i> -CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	Hexano	2	90	85,4	92,7/7,3	-49,9(c= 1, Tolueno)
<i>m</i> -CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	Hexano	2	92	93,1	96,5/3,5	-26,3(c= 1, Tolueno)
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	Hexano	2	93	92,4	96,2/3,8	-35,1(c= 1, Benzeno)

#### 4. CONCLUSÃO

Pelos estudos efetuados com as  $\beta$ -hidroxi oxazolinas derivadas da (-)-mentona, da (-)-fencona e da cânfora é possível concluir que quatro delas têm potencial como ligante quiral em catálise de adições de dietilzinco a aldeídos. A  $\beta$ -hidroxi oxazolina derivada da mentona que apresentou melhores resultados foi a obtida pela adição do ânion da 2,4,4-trimetiloxazolina (ligante **9**), esta é uma oxazolina de baixo custo e de fácil obtenção, e o rendimento de adição à mentona é elevado tornando a  $\beta$ -hidroxi oxazolina final de custo reduzido em relação aos auxiliares quirais descritos em literatura para este tipo de reação, como o DAIB.

A  $\beta$ -hidroxi oxazolina (**14**) derivada da fencona que apresentou melhores resultados nos estudos preliminares, foi o produto de adição do ânion oxazolínico derivado do valinol, de custo mais elevado que a anterior, no entanto ainda acessível.

As duas  $\beta$ -hidroxi oxazolinas derivadas da cânfora apresentaram resultados satisfatórios como ligantes quirais em catálise nas reações de adições de dietilzinco a aldeídos sendo que com o ligante (**16**), derivado da 2,4,4-trimetiloxazolina, os excessos enantioméricos foram superiores a 80% e com o ligante (**17**), derivado da oxazolina do valinol, o maior excesso foi de 93,1%.

As razões enantioméricas obtidas com a  $\beta$ -hidroxi oxazolina da mentona são moderadas, já com a  $\beta$ -hidroxi oxazolina da fencona (ligante **14**) são mais elevadas, chegando a 84% com o produto de adição ao *p*-clorobenzaldeído e 91% com o *p*-metoxibenzaldeído. O ligante (**17**), derivado da cânfora, foi o que apresentou os melhores resultados nas adições de dietilzinco a aldeídos aromáticos, sendo que o único valor de excesso enantiomérico inferior a 90% foi no produto de adição ao *o*-metoxibenzaldeído, sendo que para os outros aldeídos da série os excessos enantioméricos foram superiores a 90%. É interessante

ressaltar que as adições de dietilzinco catalisadas pelas  $\beta$ -hidroxi oxazolinas quirais (**9**) e (**13**) conduzem a alcoóis com configuração (*R*) e pelas  $\beta$ -hidroxi oxazolinas quirais (**14**), (**15**), (**16**) e (**17**) conduzem a alcoóis com configuração (*S*).

Estas  $\beta$ -hidroxi oxazolinas ainda podem vir a ser estudadas em reações de epoxidação assimétrica e oxidação estereosseletiva de sulfetos a sulfóxidos<sup>71</sup>, entre outras reações que necessitem de catalisadores quirais, dada à facilidade na obtenção de tais produtos.

Pelos resultados obtidos ficou demonstrado que as  $\beta$ -hidroxi oxazolinas têm grande potencial como ligantes quirais em catálise assimétrica. A partir dos exemplos estudados é possível modelar e estudar novas  $\beta$ -hidroxi oxazolinas derivadas de outros aminoálcoois quirais e de outras cetonas e aldeídos naturais com estereoquímica definida que podem vir a apresentar melhores resultados que os obtidos com os ligantes estudados até o momento.

## 6. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

As técnicas empregadas no desenvolvimento dos trabalhos experimentais foram baseadas em literatura especializada e adaptadas, quando necessário, para obtenção de melhores resultados.

As reações foram efetuadas em meio anidro e sob atmosfera de argônio quando necessário.

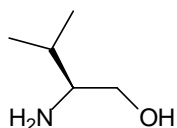
As análises de cromatografia gasosa foram efetuadas em cromatógrafo Varian® 3800 equipado com coluna VA-5 (5% fenil-methylpolisiloxano) 30m x 0,25mm x 0,25µm e coluna quiral CHIRASIL-DEX CB-β-ciclodextrina (30m x 0,25mm x 0,25µm) utilizando detector de ionização de chamas (FID) e He como gás de arraste a um fluxo de 1 mL/min. Rampa de injeção com temperatura do injetor em 250 °C, pressão da coluna de 20 psi, iniciando-se com temperatura de 100 °C por 5 minutos elevando-se para 120 °C a uma razão de 5 °C/min., mantendo-se nesta temperatura por 1 minuto e elevando-se para 180 °C a uma razão de 10 °C/min., mantendo-se nesta temperatura por 20 minutos.

Todas as reações foram monitoradas via cromatografia gasosa (CG), e/ou via cromatografia em camada delgada (CCD), através de comparação com padrões das moléculas estudadas.

Os compostos foram purificados por cromatografia flash<sup>133</sup> em coluna, utilizando-se sílica gel 60 230-400 mesh ASTM Merck ou por cromatografia seca a vácuo<sup>140-142</sup> ou ainda por cromatografia em camada delgada preparativa.

As análises de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono foram efetuadas em um equipamento AVANCE 400 BRUKER, quando necessário ou em um equipamento AVANCE 200 BRUKER utilizando-se clorofórmio deuterado como solvente e tetrametilsilano como referência.

### 6.1. PREPARAÇÃO DO COMPOSTO (S)-VALINOL (3-METIL-(2S)-AMINO-1-BUTANOL) VIA REDUÇÃO COM $\text{NaBH}_4/\text{I}_2$



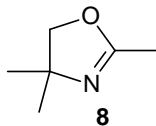
Em um balão de 500 mL de duas bocas com junta esmerilhada equipado com condensador de refluxo, funil de adição e barra magnética para agitação, contendo  $\text{NaBH}_4$  (6,92 g; 183 mmol) em THF anidro (200 mL), foi adicionado (S)-valina (76 mmol) em uma única porção. Na sequência adicionou-se lentamente uma solução de iodo (19,30g 76 mmol), dissolvido em THF anidro (50 mL) a 0° C, mantendo o sistema em agitação vigorosa. Após a evolução total de hidrogênio, o meio reacional foi refluxado por 18 horas, passado este período o meio foi resfriado à temperatura ambiente e adicionou-se metanol até a solução ficar clara. Após 30 minutos o solvente foi removido em evaporador rotatório e à pasta formada foi adicionada uma solução aquosa a 20% de KOH (150 mL). A solução foi agitada por 4 horas e a fase orgânica foi extraída com diclorometano (3x150 mL). As frações orgânicas foram unidas e secadas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtradas e concentradas em evaporador rotatório formando um produto oleoso incolor, que foi destilado a vácuo (p. eb. 75° C,  $1,0 \times 10^{-3}$  mm Hg), obtendo-se 7,13 g (91%) do (S)-valinol.<sup>143</sup>

RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz -  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,90 (d,  $J = 2,7$  Hz, 3H); 0,93 (d,  $J = 2,7$  Hz, 3H); 1,60 (m, 1H); 3,30 (dd,  $J = 10,8$  e 8,4 Hz, 1H); 3,63 (dd,  $J = 10,8$  e 3,6 Hz, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz –  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 18,16; 19,14; 31,18; 58,39; 64,47.

$[\alpha]_D = + 16,9^\circ$  (10%, EtOH).

## 6.2. PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 2,4,4-TRIMETILOXAZOLINA

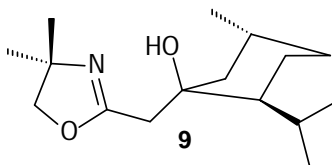


Em um balão de 250 mL equipado com agitação magnética foi adicionado 2-amino-2-metil-1-propanol (87 g; 1 mol) e ácido acético glacial (60 g; 1 mol). Ao balão foi conectado um sistema de destilação com um balão de 250 mL contendo hexano para receber o destilado. O meio reacional, sob agitação magnética, foi aquecido a 160° C e o produto formado foi sendo destilado simultaneamente como uma mistura azeotrópica de H<sub>2</sub>O e oxazolina. O destilado foi extraído várias vezes com hexano, as fases orgânicas foram unidas e secadas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. A mistura foi filtrada, o hexano destilado na faixa de temperatura entre 58° - 72° C e a oxazolina entre 105 °C e 110 °C. A oxazolina foi secada sob CaH<sub>2</sub> e reddestilada sob atmosfera inerte, obtendo-se 90 g (80%) da 2,4,4-trimetiloxazolina (**8**).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz-CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1,58 (s, 6 H); 2,50 (s, 3H); 4,40 (s, 2H).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz-CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 13,74; 28,15; 66,76; 78,90; 162.66.

## 6.3. ADIÇÃO DO ÂNION DA 2,4,4-TRIMETILOXAZOLINA À (-)-MENTONA



Em um balão de 25 mL, adaptado com barra magnética para agitação, sob atmosfera de argônio foi adicionado THF anidro (4 mL), 2,4,4-trimetiloxazolina (0,226 g; 2 mmol) e a temperatura reduzida a -78° C. Após a estabilização da temperatura foi adicionado *n*-BuLi (2,1 mmol) em hexano de uma só vez. A

mistura reacional foi agitada por 15 minutos seguido da adição, gota a gota, de uma solução de (-)-mentona (0,308g; 2 mmol) dissolvida em THF anidro (4 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  e o banho de resfriamento foi retirado permitindo atingir a temperatura ambiente. Após, uma solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL) foi adicionada ao balão reacional, as fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída três vezes com hexano/éter etílico (1/1; 10 mL). As fases orgânicas foram unidas e secadas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, o sólido foi filtrado e a fração orgânica concentrada em evaporador rotatório. O produto obtido foi purificado por cromatografia flash utilizando como fase móvel éter etílico: acetato de etila: hexano (0,5: 0,5: 9,0), obtendo-se 0,485g (91%) da  $\beta$ -hidroxi oxazolina (**9**).

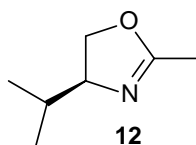
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,83 (m, 1H); 0,85 (d,  $J = 6,5\text{ Hz}$ , 1H); 0,90 (d,  $J = 6,9\text{ Hz}$ , 3H); 0,93 (d  $J = 6,8\text{ Hz}$ , 3H); 0,99 (dd,  $J = 13,3$  e  $12,1\text{ Hz}$ , 1H); 1,03 (ddd,  $J = 12,1$ ; 4,0 e  $1,8\text{ Hz}$ , 1H); 1,27 (s, 3H); 1,29 (s, 3H); 1,47 (m, 1H); 1,54 (m, 1H); 1,66 (ddd,  $J = 13,3$ ; 3,6 e  $2,3\text{ Hz}$ , 1H); 1,77 (m, 1H); 1,79 (m, 1H); 2,09 (qqd,  $J = 6,9$ ; 6,8 e  $1,8\text{ Hz}$ , 1H); 2,19 (d,  $J = 14,9\text{ Hz}$ , 1H); 2,74 (d,  $J = 14,9\text{ Hz}$ , 1H); 3,81 (d,  $J = 8,1\text{ Hz}$ , 1H); 3,92 (d,  $J = 8,1\text{ Hz}$ , 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 18,11; 20,82; 22,40; 23,73; 26,30; 27,77; 28,30; 28,44; 35,20; 38,47; 47,66; 50,35; 67,09; 73,38; 78,52; 164,62.

E.M.  $m/z$  (abundancia relativa%): 182 (4,85); 155 (6,48); 139 (9,43); 113 (57,33) 98 (55,38); 83 (36,83); 69 (72,35); 55 (77,38); 42 (100).

$[\alpha]_D = -34,97$  ( $c = 1,25$ ;  $\text{CH}_3\text{Cl}$ )

#### 6.4. PREPARAÇÃO DO COMPOSTO (S)-(-)-2-METIL-4-*iso*-PROPILOXAZOLINA COM TRIETIL ORTO ACETATO



Em um balão de 100 mL equipado com condensador de refluxo e barra magnética para agitação, contendo (S)-valinol (1,32 mL; 11,43 mmol) e trietil orto acetato (1,8 mL; 10 mmol) em dicloroetano (8,27 mL), foi mantido sob refluxo por 7 horas. . Após este período o solvente foi destilado e ao produto obtido adicionou-se H<sub>2</sub>O (3 mL). Em seguida a mistura foi lavada com cinco porções de hexano (3 mL), as frações orgânicas foram unidas e secadas com sulfato de sódio anidro, o solvente foi destilado e ao resíduo obtido foi adicionado hidreto de cálcio e purificado por destilação em atmosfera de argônio em temperatura entre 120 °C e 130 °C. Obteve-se 1,94 g (69%) do produto (S)-(-)-2-metil-4-*iso*-propiloxazolina (12).

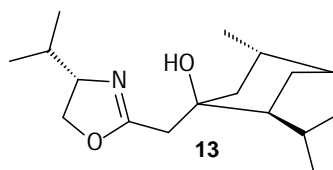
RMN <sup>1</sup>H (200 MHz - CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0,88 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); 0,96 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H); 1,82 (m, 1H); 1,98 (s, 3H); 3,91 (m, 2H); 4,23 (dd, *J* = 9,0 e 7,8 Hz, 1H).

RMN <sup>13</sup>C (50 MHz – CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):13,59; 18,06; 18,62; 32,52; 70,05; 72,27; 167,18.

E.M. m/z (abundancia relativa%): 128 (M+1, 5); 112 (5); 84 (75); 56 (100)



## 6.5. ADIÇÃO DO ÂNION DA (S)-(-)-2-METIL-4-*iso*-PROPILOXAZOLINA AO COMPOSTO (-)-MENTONA



Em um balão de 25 mL, adaptado com barra magnética para agitação, sob atmosfera de argônio foi adicionado THF anidro (4 mL), (s)-(-)-2-metil-4-*iso*-propiloxazolina (0,254 g; 2 mmol) e a temperatura reduzida a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Após a estabilização da temperatura foi adicionado *n*-BuLi (2,1 mmol) em hexano de uma só vez. A mistura reacional foi agitada por 15 minutos seguido da adição, gota a gota, de uma solução de (-)-mentona (0,308g; 2 mmol) dissolvida em THF anidro (4 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação a  $-78^{\circ}\text{C}$  e o banho de resfriamento foi retirado permitindo atingir a temperatura ambiente. Após uma solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL) foi adicionada ao balão reacional, as fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída três vezes com hexano/éter etílico (1/1; 10 mL). As fases orgânicas foram unidas e secadas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, o sólido foi filtrado e a fração orgânica concentrada em evaporador rotatório. O produto obtido foi purificado por cromatografia flash utilizando como fase móvel éter etílico: acetato de etila: hexano (0,5: 0,5: 9,0), obtendo-se 0,376 g (67%) da  $\beta$ -hidroxi oxazolina (**13**).

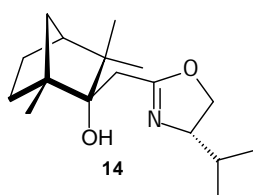
RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,83 (d,  $J = 6,9\text{ Hz}$ , 3H); 0,88 (d,  $J = 6,4\text{ Hz}$ , 3H); 0,93 (d,  $J = 6,4\text{ Hz}$ , 3H); 0,94 (m, 4H); 1,01 (d,  $J = 6,7\text{ Hz}$ , 6H); 1,2 (m, 2H); 1,7 (m, 1H), 1,75 (m, 3H); 2,25 (dq,  $J = 7,2$  e  $1,8\text{ Hz}$ , 1H); 2,47 (dt,  $J = 15,1$  e  $1,7\text{ Hz}$ , 1H); 2,63 (d,  $J = 15,1\text{ Hz}$ , 1H); 3,92 (d,  $J = 14,6$  e  $11,8\text{ Hz}$ , 1H); 4,28 (dd,  $J = 11,8$  e  $7,1\text{ Hz}$ , 1H); 4,41 (s, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 18,50; 18,85; 19,18; 22,35; 23,52; 24,74; 28,83; 30,30; 31,46; 32,80; 34,95; 48,39; 51,69; 69,81; 72,00; 73,77; 165,88.

E.M. m/z (abundancia relativa%): 196 (4,15); 169 (3,70); 154 (5,77); 139 (7,19); 127 (18,04); 112 (31,29); 97 (18,70); 84 (100); 69 (55,72); 56 (92,32); 41 (64,33).

$[\alpha]_D = -34,34$  (c=1,15;  $\text{CH}_3\text{Cl}$ )

## 6.6. ADIÇÃO DO ÂNION DA (S)-(-)-2-METIL-4-*iso*-PROPILOXAZOLINA AO COMPOSTO (-)-FENCONA



Em um balão de 25 mL, adaptado com barra magnética para agitação, sob atmosfera de argônio foi adicionado THF anidro (4 mL), (s)-(-)-2-metil-4-*iso*-propiloxazolina (0,254 g; 2 mmol) e a temperatura reduzida a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Após a estabilização da temperatura foi adicionado *n*-BuLi (2,1 mmol) em hexano de uma só vez. A mistura reacional foi agitada por 15 minutos seguido da adição, gota a gota, de uma solução de (-)-fencona (0,308g; 2 mmol) dissolvida em THF anidro (4 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação a  $-78^{\circ}\text{C}$  e o banho de resfriamento foi retirado, permitindo atingir a temperatura ambiente. Após uma solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL) foi adicionada ao balão reacional, as fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída três vezes com hexano/éter etílico (1/1; 10 mL). As fases orgânicas foram unidas e secadas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, o sólido foi filtrado e a fração orgânica concentrada em evaporador rotatório. O produto obtido foi purificado por cromatografia flash utilizando como fase móvel éter etílico: acetato de etila: hexano (0,2: 0,2: 9,0), obtendo-se 0,478g (85%) da  $\beta$ -hidroxi oxazolina (**14**).

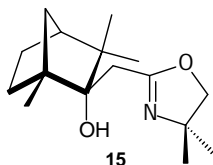
RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,91 (d,  $J = 6,8 \text{ Hz}$ , 3H); 0,93 (d,  $J = 5,6 \text{ Hz}$ , 3H); 0,97 (m, 2H); 1,00 (s, 6H); 1,02 (d,  $J = 5,6 \text{ Hz}$ , 3H); 1,10 (dd,  $J = 10,46$  e  $1,56 \text{ Hz}$ , 1H); 1,50 (m, 5H); 2,16 (m, 1H); 2,39 (d,  $J = 1,14 \text{ Hz}$ , 2H); 3,86 (dd,  $J = 8,75$  e  $7,61 \text{ Hz}$ , 1H); 4,28 (dd,  $J = 8,00$  e  $7,61 \text{ Hz}$ , 1H), 5,70 (s, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 17,80; 19,11; 19,55; 22,89; 25,44; 27,31; 29,45; 32,20; 33,27; 40,67; 44,22; 49,86; 52,07; 70,06; 72,53; 79,66; 168,05.

E.M.  $m/z$  (abundancia relativa%): 154 (16,64); 127 (8,51); 109 (5,10); 95 (2,50); 81 (100); 69 (61,65); 56 (49,43); 41 (50,53).

$[\alpha]_D = -34,57 (c=1,20; \text{CH}_3\text{Cl})$

### 6.7. ADIÇÃO DO ÂNION DA 2,4,4-TRIMETILOXAZOLINA AO COMPOSTO (-)-FENCONA



Em um balão de 25 mL, adaptado com barra magnética para agitação, sob atmosfera de argônio foi adicionado THF anidro (4 mL), 2,4,4-trimetiloxazolina (0,226 g; 2 mmol) e a temperatura reduzida a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Após a estabilização da temperatura foi adicionado *n*-BuLi (2,1 mmol) em hexano de uma só vez. A mistura reacional foi agitada por 15 minutos seguido da adição, gota a gota, de uma solução de (-)-fencona (0,308g; 2 mmol) dissolvida em THF anidro (4 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação a  $-78^{\circ}\text{C}$  e o banho de resfriamento foi retirado permitindo atingir a temperatura ambiente. Após uma solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL) foi adicionada ao balão reacional, as fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída três vezes com hexano/éter etílico (1/1; 10 mL). As fases orgânicas foram unidas e secadas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, o sólido foi

filtrado e a fração orgânica concentrada em evaporador rotatório. O produto obtido foi purificado por cromatografia flash utilizando como fase móvel éter etílico: acetato de etila: hexano (0,2: 0,2: 9,0), obtendo-se 0,491g (92%) da  $\beta$ -hidroxi oxazolina (**15**).

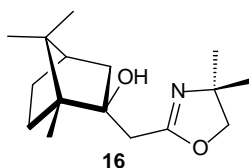
RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,96 (s, 3H); 0,98 (m 1H); 1,04 (s, 6H); 1,10 (dd,  $J = 10,3$  e  $1,7$  Hz, 1H); 1,28 (s, 6H); 1,41 (m, 1H); 1,57 (dt,  $J = 10,1$  e  $1,7$  Hz, 1H); 1,63 (d,  $J = 3,9$  Hz, 1H); 1,76 (m, 1H); 2,19 (m, 1H); 2,40 (d,  $J = 16,1$  Hz, 1H); 2,41 (d,  $J = 16,1$  Hz, 1H); 3,89 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H); 3,91 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H); 5,72 (s, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 17,79; 22,96; 25,39; 27,31; 27,94; 28,28; 29,46; 33,32; 40,71; 44,34; 49,90; 52,01; 67,49; 78,32; 79,67; 166,38

E.M. m/z (abundancia relativa%): 265 ( $\text{M}+1(0,04)$ ); 140 (28,10); 113 (25,22); 98 (28,30); 81 (100); 69 (63,29); 55 (17,60); 41 (61,58).

$[\alpha]_{\text{D}} = -22,24 (c=1,20; \text{CH}_3\text{Cl})$

#### 6.8. ADIÇÃO DO ÂNION DA 2,4,4-TRIMETILOXAZOLINA AO COMPOSTO (+)-CANFORA



Em um balão de 25 mL, adaptado com barra magnética para agitação, sob atmosfera de argônio foi adicionado THF anidro (4 mL), 2,4,4-trimetiloxazolina (0,226 g; 2 mmol) e a temperatura reduzida a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Após a estabilização da temperatura foi adicionado *n*-BuLi (2,1 mmol) em hexano de uma só vez. A mistura reacional foi agitada por 15 minutos seguido da adição, gota a gota, de uma solução de (+)-canfora (0,308g; 2 mmol) dissolvida em THF anidro (4 mL). A

mistura reacional foi mantida sob agitação a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  e o banho de resfriamento foi retirado permitindo atingir a temperatura ambiente. Após uma solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL) foi adicionada ao balão reacional, as fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída três vezes com hexano/éter etílico (1/1; 10 mL). As fases orgânicas foram unidas e secadas com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, o sólido foi filtrado e a fração orgânica concentrada em evaporador rotatório. O produto obtido foi purificado por cromatografia flash utilizando como fase móvel acetona: hexano (0,5: 9,0), obtendo-se 0,427g (80%) da  $\beta$ -hidroxi oxazolina (**16**).

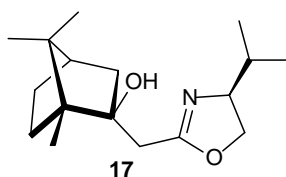
RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0,87 (s, 6H); 1,00 (m, 1H); 1,15 (s, 3H); 1,26 (s, 3H); 1,27 (s, 3H); 1,40 (m, 3H); 1,70 (m, 2H); 2,10 (dt,  $J = 13,3$  e  $3,9\text{ Hz}$ , 1H); 2,34 (d,  $J = 15,4\text{ Hz}$ , 1H); 2,51 (d,  $J = 15,4\text{ Hz}$ , 1H); 3,87 (d,  $J = 8,2\text{ Hz}$ , 1H); 4,30 (d,  $J = 8,2\text{ Hz}$ , 1H); 4,79 (s, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz- $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 10,71; 21,07; 21,47; 26,87; 28,19; 28,48; 30,52; 36,75; 45,11; 46,76; 49,25; 52,16; 67,06; 78,50; 78,73; 165,00

E.M.  $m/z$  (abundancia relativa%): 265 ( $M+1$ (0,27)); 140 (10,81); 113 (43,23); 95 (100); 81 (55,08); 69 (42,96); 55 (63,47); 42,95 (31,80).

$[\alpha]_D = -18,97$  ( $c=2,50$ ;  $\text{CH}_3\text{Cl}$ )

## 6.9. ADIÇÃO DO ÂNION DA (S)-(-)-2-METIL-4-*iso*-PROPILOXAZOLINA AO COMPOSTO (+)-CANFORA



Em um balão de 25 mL, adaptado com barra magnética para agitação, sob atmosfera de argônio foi adicionado THF anidro (4 mL), (s)-(-)-2-metil-4-*iso*-propiloxazolina (0,254 g (2 mmol) e a temperatura reduzida a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Após a

estabilização da temperatura foi adicionado *n*-BuLi (2,1 mmol ) em hexano de uma só vez. A mistura reacional foi agitada por 15 minutos seguido da adição, gota a gota de uma solução de (+)-canfora (0,308g; 2 mmol) dissolvida em THF anidro (4 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação a – 78 °C e o banho de resfriamento foi retirado permitindo atingir a temperatura ambiente. Após uma solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) foi adicionada ao balão reacional, as fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída três vezes com hexano/éter etílico (1/1; 10 mL). As fases orgânicas foram unidas e secadas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, o sólido foi filtrado e a fração orgânica concentrada em evaporador rotatório. O produto obtido foi purificado por cromatografia flash utilizando como fase móvel acetona: hexano (0,5: 9,0), obtendo-se 0,455g (81%) da β-hidroxi oxazolina (**17**).

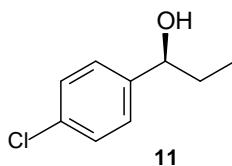
RMN <sup>1</sup>H (200 MHz-CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0,88 (s, 6H); 0,89 (d, *J* = 6,96 Hz, 3H); 0,97 (m, 1H); 0,98 (d, , *J* = 6,96 Hz, 3H); 1,17 (s, 3H); 1,39 (m, 1H); 1,70 (m, 3H); 2,13 (dt, *J* = 13,2 e 3,7 Hz, 1H); 2,37 (d *J* = 15,6 Hz, 1H); 2,55 (d *J* = 15,6 Hz, 1H); 3,87 (m, 1H); 3,94 (dd, *J* = 8,5 e 6,8 Hz, 1H); 4,24 (dd, *J* = 8,5 e 6,8 Hz, 1H).

RMN <sup>13</sup>C (50 MHz-CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 10,71; 18,53; 19,01; 21,07; 21,54; 26,88; 30,51; 32,92; 36,59; 45,17; 46,93; 49,23; 52,19; 69,80; 72,09; 78,67; 166,62.

E.M. *m/z* (abundancia relativa%): 169 (1,60); 127 (18,57); 108.15 (33,76); 95 (89,28); 84 (100); 81 (50,58); 70 (6,16); 69 (38,95); 56 (63,59); 55 (41,75); 43 (31,23); 41 (52,81).

[α]<sub>D</sub>=-69,00 (c=2,50; CH<sub>3</sub>Cl)

### 6.10. ADIÇÃO DE DIETILZINCO AO *p*-CLOROBENZALDEÍDO EM PRESENÇA DA $\beta$ -HIDROXI OXAZOLINA (5) COMO AUXILIAR QUIRAL

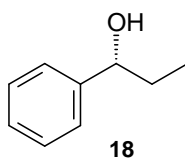


Em um balão de 10 mL, adaptado com barra magnética para agitação, pesou-se a  $\beta$ -hidroxi oxazolina (**9**) (13 mg; 0,05 mmol). Sob atmosfera de argônio foi adicionado hexano anidro (1 mL), e na sequência solução de dietilzinco em hexano (2,5 mL; 2,5 mmol). A temperatura do meio foi mantida a 20 °C por 20 minutos sob agitação. Após este período a temperatura do meio reacional foi reduzida a 0 °C, então foi adicionado *p*-clorobenzaldeído (280 mg; 2,0 mmol) dissolvido em hexano anidro (4 mL). Após 2 horas a temperatura do meio reacional foi elevada até a temperatura ambiente e uma solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (4 mL) foi adicionada ao balão reacional, as fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída três vezes com hexano/éter etílico (1/1; 5,0 mL). As frações orgânicas foram unidas e secadas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, o sólido foi filtrado e a fração orgânica concentrada em evaporador rotatório. A massa obtida foi purificada por cromatografia flash<sup>66</sup> utilizando como fase móvel acetona: hexano (0,5: 9,5), obtendo-se (0,272 g; 80%) do álcool (**7**) com 69,3% de e.e. (definido por CG quiral) do isômero *R*.<sup>16</sup>

RMN <sup>1</sup>H (200 MHz-CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 0,87 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H); 1,72 (m, 2H); 4,53 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H); 7,27 (m, 5H).

RMN <sup>13</sup>C (50 MHz-CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 9,96; 31,90; 75,23; 127,35; 128,47; 133,03; 143,03.

### 6.11. ADIÇÃO DE DIETILZINCO AO BENZALDEÍDO EM PRESENÇA DA $\beta$ -HIDROXI OXAZOLINA (5) COMO AUXILIAR QUIRAL



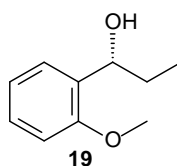
Em um balão de 10 mL, adaptado com barra magnética para agitação pesou-se a  $\beta$ -hidroxi oxazolina (**9**) (13 mg; 0,05 mmol). Sob atmosfera de argônio foi adicionado hexano anidro (1 mL), e na sequência solução de dietilzinco em hexano (2,5 mL; 2,5 mmol). A temperatura do meio foi mantida a 20 °C por 20 minutos sob agitação. Após este período a temperatura foi reduzida a 0 °C, então foi adicionado benzaldeído (212 mg; 2,0 mmol) dissolvido em hexano anidro (4 mL). Após 2 horas a temperatura do meio reacional foi elevada até a temperatura ambiente e uma solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (4 mL) foi adicionada ao balão reacional. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída três vezes com hexano/éter etílico (1/1; 5,0 mL). As frações orgânicas foram unidas e secadas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, o sólido foi filtrado e a fração orgânica concentrada em evaporador rotatório. O produto foi purificado por cromatografia flash<sup>66</sup> utilizando como fase móvel acetona: hexano (0,5: 9,5), obtendo-se (224 mg; 83%) do álcool (**18**) com 71,4 % de e.e. (definido por CG quiral) do isômero *R*.<sup>16</sup>

RMN <sup>1</sup>H (200 MHz-CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 0,88 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H ); 1,74 (m, 2H); 4,53 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H); 7,30 (m, 5H).

RMN <sup>13</sup>C (50 MHz-CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 10,27; 31,84; 75,95; 125,98; 127,43; 128,35; 144,59.



## 6.12. ADIÇÃO DE DIETILZINCO AO *o*-METOXIBENZALDEÍDO EM PRESENÇA DA $\beta$ -HIDROXI OXAZOLINA (5) COMO AUXILIAR QUIRAL

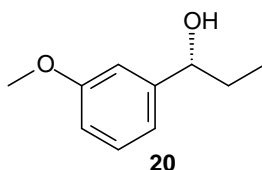


Em um balão de 10 mL, adaptado com barra magnética para agitação, pesou-se a  $\beta$ -hidroxi oxazolina (**9**) (13 mg; 0,05 mmol). Sob atmosfera de argônio foi adicionado hexano anidro (1 mL), e na sequência solução de dietilzinco em hexano (2,5 mL; 2,5 mmol). A temperatura do meio foi mantida a 20 °C por 20 minutos sob agitação. Após este período a temperatura do meio reacional foi reduzida a 0 °C, então foi adicionado *o*-metoxibenzaldeído (272 mg; 2,0 mmol) dissolvido em hexano anidro (4 mL). Após 2 horas a temperatura do meio reacional foi elevada até a temperatura ambiente e uma solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (4 mL) foi adicionada ao balão reacional. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída três vezes com hexano/éter etílico (1/1; 5,0 mL). As frações orgânicas foram unidas e secadas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, o sólido foi filtrado e a fração orgânica concentrada em evaporador rotatório. O produto obtido foi purificado por cromatografia flash<sup>66</sup> utilizando como fase móvel acetona: hexano (0,5: 9,5), obtendo-se (272 mg; 82%) do álcool (**19**) com 69,0% de e.e. (definido por CG quiral) do isômero *R*.

RMN <sup>1</sup>H (200 MHz-CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 0,94 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H ); 1,80 (m, 2H); 3,82(s, 3H); 4,77 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H); 6,91 (m, 2H); 7,25 (m, 2H).

RMN <sup>13</sup>C (50 MHz-CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 10,47; 30,16; 55,23; 72,33; 10,49; 120,68; 127,05; 128,16; 132,39; 156,58.

### 6.13. ADIÇÃO DE DIETILZINCO AO *m*-METOXIBENZALDEÍDO EM PRESENÇA DA $\beta$ -HIDROXI OXAZOLINA (5) COMO AUXILIAR QUIRAL

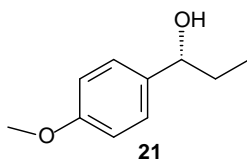


Em um balão de 10 mL, adaptado com barra magnética para agitação pesou-se a  $\beta$ -hidroxi oxazolina (**9**) (13 mg; 0,05 mmol). Sob atmosfera de argônio foi adicionado hexano anidro (1 mL), e na sequência solução de dietilzinco em hexano (2,5 mL; 2,5 mmol). A temperatura do meio foi mantida a 20 °C por 20 minutos sob agitação. Após este período a temperatura do meio reacional foi reduzida a 0 °C, então foi adicionado *m*-metoxibenzaldeído (272 mg; 2,0 mmol) dissolvido em hexano anidro (4 mL). Após 2 horas a temperatura do meio reacional foi elevada até a temperatura ambiente e uma solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (4 mL) foi adicionada ao balão reacional. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída três vezes com hexano/éter etílico (1/1; 5,0 mL). As frações orgânicas foram unidas e secadas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, o sólido foi filtrado e a fração orgânica concentrada em evaporador rotatório. O produto foi purificado por cromatografia flash<sup>66</sup> utilizando como fase móvel acetona: hexano (0,5: 9,5), obtendo-se (280 mg; 84%) do álcool (**20**) com 78,0% de e.e. (definido por CG quiral) do isômero *R*.

RMN <sup>1</sup>H (200 MHz-CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 0,89 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); 1,74 (m, 2H); 3,78(s, 3H); 4,52 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H); 6,91 (m, 2H); 7,25 (m, 2H).

RMN <sup>13</sup>C (50 MHz-CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 10,47; 30,16; 55,23; 72,33; 10,49; 120,68; 127,05; 128,16; 132,39; 156,58.

#### 6.14. ADIÇÃO DE DIETILZINCO AO *p*-METOXIBENZALDEÍDO EM PRESENÇA DA $\beta$ -HIDROXI OXAZOLINA (5) COMO AUXILIAR QUIRAL



Em um balão de 10 mL, adaptado com barra magnética para agitação pesou-se a  $\beta$ -hidroxi oxazolina (**9**) (13 mg; 0,05 mmol). Sob atmosfera de argônio foi adicionado hexano anidro (1 mL), e na sequência solução de dietilzinco em hexano (2,5 mL; 2,5 mmol). A temperatura do meio foi mantida a 20 °C por 20 minutos sob agitação. Após este período a temperatura do meio reacional foi reduzida a 0 °C, então foi adicionado *p*-metoxibenzaldeído (272 mg; 2,0 mmol) dissolvido em hexano anidro (4 mL). Após 2 horas a temperatura do meio reacional foi elevada até a temperatura ambiente e uma solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (4 mL) foi adicionada ao balão reacional. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída três vezes com hexano/éter etílico (1/1; 5,0 mL). As frações orgânicas foram unidas e secadas com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, o sólido foi filtrado e a fração orgânica concentrada em evaporador rotatório. O produto foi purificado por cromatografia flash<sup>66</sup> utilizando como fase móvel acetona: obtendo-se (272 mg; 82%) do álcool (**21**) com 71,0% de e.e. (definido por CG quiral) do isômero *R*.<sup>16</sup>

RMN <sup>1</sup>H (200 MHz-CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 0,88 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 3H ); 1,76 (m, 2H); 3,79(s, 3H); 4,52 (t, ,  $J$  = 6,7 Hz, 1H); 6,87 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H); 7,25 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1H).

RMN <sup>13</sup>C (50 MHz-CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 10,21; 31,76; 55,26; 75,64; 113,76; 127,20; 136,77; 158,97.

Paras os ligantes **(13)**, **(14)**, **(15)**, **(16)** e **(17)**, foi utilizado o mesmo procedimento de estudo de catálise descrito anteriormente para o ligante **(9)**. Com o ligante **(13)** a configuração do álcool obtido foi a mesma do álcool obtido com o ligante **(9)**. Com os ligantes **(14)**, **(15)**, **(16)** e **(17)** a configuração foi oposta à obtida com o ligante **(9)**, definido pela análise dos cromatogramas obtidos em CG com coluna quiral.

## 7. REFERÊNCIAS

1. NOYORI, R.; Pursuing practical elegance in chemical synthesis. **Chem. Commun.**, p. 1807-1811, 2005.
2. NICOLAOU, K. C.; AVERSA, R. J.; JIN, J.; RIVAS, F.; Synthesis of the ABCDEFG Ring System of Maitotoxin. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 132, p. 6855-6861, 2010.
3. NICOLAOU, K. C.; SORENSEN, E. J.; WINSSINGER, N. The Art and Science of Organic and Natural Products Synthesis. **J. Chem. Educ.**, v. 75, p. 1225-1258, 1998.
4. NICOLAOU, K. C.; VOURLOUMIS, D.; WINSSINGER, N.; BARAN, P. S.; The Art and Science of Total Synthesis at the Twenty-First Century. **Angew. Chem. Int. Edit. Engl.**, v. 1, p. 44-122, 2000.
5. NICOLAOU, K. C.; Inspirations, Discoveries, and Future Perspectives in Total Synthesis. **J. Org. Chem.**, v. 74, p. 951-972, 2009.
6. MORITA, M.; HAKETA, T.; KOSHINO, H.; NAKATA, T.; Synthetic Studies on Maitotoxin. 2. Stereoselective Synthesis of the WXYZA'-Ring System. **Org. Lett.**, v. 10, p. 1679-1682, 2008.
7. GUO, H.; O'DOHERTY, G. A.; De Novo Asymmetric Synthesis of D- and L-Swainsonine. **Org. Lett.**, v. 8, p. 1609-1612, 2006.
8. DELAY, C. E.; Estudo da Comunicação Química, Acústica-Vibracional e da Eficiência de Pesticidas e de Repelentes Visando o Controle Populacional da Aranha-Marrom *Loxosceles intermédia*. **Tese de Doutorado em Química, Curso de Pós Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica, Setor de Ciências Exatas, UFPR**, 2007.

9. SAUER, A. M.; CROWE, W. E.; HENDERSON, G.; LAINE, R. A.; An Efficient and Economic Asymmetric Synthesis of (+)-Nootkatone, Tetrahydronootkatone, and Derivatives. **Org. Lett.**, v. 11, p. 3530-3533, 2009.
10. STYMIEST, J. L.; BAGUTSKI, V.; FRENCH, R. M.; AGGARWAL, V. K.; Enantiodivergent Conversion of Chiral Secondary Alcohols into Tertiary Alcohols, **Nature**, v. 456, p. 778-782, 2008.
11. CODO TEMBA, E. S.; FERREIRA DE OLIVEIRA, I. M.; DONNICI, C. L.; Álcoois Quirais: Métodos Químicos E Catalíticos De Obtenção Por Redução Assimétrica. **Quimica Nova**, v. 26, p. 112-122, 2003.
12. WEICKGENANT, A.; MEWALD, M.; OESTREICH, M.; Asymmetric Si-O Coupling of Alcohols. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 8, p. 1479-1504, 2010.
13. WU, X.; XIAO, J.; Aqueous-Phase Asymmetric Transfer Hydrogenation of Ketones – A Greener Approach to Chiral Alcohols, **Chem. Comm.**, p. 2449-2466, 2007.
14. TEICHERT, J. F.; FERINGA, B. L.; Phosphoramidites: Privileged Ligands in Asymmetric Catalysis, **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 49, p. 2486-2528, 2010.
15. PINHEIRO, S.; FERREIRA, V. F.; Abordagens Em Síntese Assimétrica. **Quimica Nova**, v. 21, p. 312-318, 1998.
16. WU, G.; HUANG, M.; Organolithium Reagents in Pharmaceutical Asymmetric Processes. **Chem. Rev.**, v. 106, p. 2596-2616, 2006.
17. DOS SANTOS PINHEIRO, E.; ANTUNES, O. A. C.; FORTUNAK, J. M. D.; A Survey of the Syntheses of Active Pharmaceutical Ingredients for

Antiretroviral Drug Combinations Critical to Access in Emerging Nations.

**Antiviral Research**, v. 79, p. 143–165, 2008.

18. WANG, G.; LIU, X.; ZHAO, G.: Polymer-Supported Chiral Sulfonamide Catalyzed One-Pot Reduction of  $\beta$ -Keto Nitriles: A Practical Synthesis of (R)-Floxetine and (R)-Duloxetine. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 16, p. 1873–1879, 2005.
19. KWAK, S. H.; SEO, J. M.; LEE, K.-I.; A Facile Asymmetric Synthesis of (S)-Duloxetine. **Arkivoc**, (x) p. 55-61, 2010
20. FARINA, V.; REEVES, J. T.; SENANAYAKE, C. H.; SONG, J. J.; Asymmetric Synthesis of Active Pharmaceutical Ingredients. **Chem. Rev.**, v. 106, p. 2734–2793, 2006.
21. BERGBREITER, D.; KOBAYASHI, S.; Introduction to Facilitated Synthesis **Chem. Rev.**, v. 109, p. 257-258, 2009.
22. GREEN CHEMISTRY HIGHLIGHTS. Green Chemistry Articles of Interest to the Pharmaceutical Industry. **Organic Process Research & Development**, v. 12, p. 807–816, 2008.
23. JOHN L. TUCKER; Green Chemistry, a Pharmaceutical Perspective. **Organic Process Research & Development**, v. 10, p. 315–319, 2006.
24. GREEN CHEMISTRY HIGHLIGHTS. Green Chemistry Articles of Interest to the Pharmaceutical Industry. **Organic Process Research & Development**, v. 14, p. 770–780, 2010.
25. PARK, B. Y.; RYU, K. Y.; PARK, J. H.; LEE, S.; A Dream Combination for Catalysis: Highly Reactive and Recyclable Scandium(III) Triflate-Catalyzed Cyanosilylations of Carbonyl Compounds in an Ionic Liquid. **Green Chem.**, v. 11, p. 946–948, 2009.

26. ZHANG, S.; HUANG, Y.; JING, H.; YAO, W.; YAN, P.; Chiral Ionic Liquids Improved the Asymmetric Cycloaddition of CO<sub>2</sub> to Epoxides. **Green Chem.**, v. 11, p. 935–938, 2009.
27. MIN-CAN WANG; QING-JIAN ZHANG; GAO-WEI LI; ZHI-KANG LIU; Highly Enantioselective Addition of Dimethylzinc To Arylaldehydes Catalyzed by (2S)-1-Ferrocenyl-Methylaziridin-2-yl(Diphenyl)Methanol. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 20, p. 288–292, 2009.
28. BAUER, T.; GAJEWIAK, J.;  $\alpha$ -Hydroxy Carboxylic Acids as Ligands for Enantioselective Addition Reactions of Organoaluminum Reagents to Aromatic and Aliphatic Aldehydes. **Tetrahedron: Asymmetry**, v.16, p. 851–855, 2005.
29. BYUNG TAE CHO; Recent Development and Improvement for Boron Hydride-Based Catalytic Asymmetric Reduction of Unsymmetrical Ketones. **Chem.Soc.Rev.**, v. 38, p. 443–452, 2009.
30. EMMERSON, D. P. G.; HEMS, W. P.; DAVIS, B. G.; Carbohydrate-Derived Amino-Alcohol Ligands for Asymmetric Alkynylation of Aldehydes. **Org. Lett.**, v. 8, p. 207-210, 2006.
31. PING-YU WU; HSYUEH-LIANG WU; BIING-JIUN UANG; Asymmetric Synthesis of Functionalized Diarylmethanols Catalyzed by a New  $\gamma$ -Amino Thiol. **J. Org. Chem.**, v. 71, p. 833-835, 2006.
32. PAIXÃO, M. W.; BRAGA, A. L.; LÜDTKE, D. S.; Catalytic Enantioselective Arylations: Boron to Zinc Exchange as a Powerful Tool for the Generation of Transferable Aryl Groups. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 19, nº 5, p. 813-830, 2008.
33. ZIMMERMANN, A.; Aplicação da Resolução Enzimática na Síntese Estereosseletiva de Feromônios de Agregação de Insetos-Praga de



Palmáceas. **Dissertação de Mestrado em Química, Curso de Pós Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica, Setor de Ciências Exatas, UFPR.** p. 25, 2005.

34. OEHLISCHLAGER, A.C.; PIERCE, H.D.; MORGAN, B.; WIMALARATNE, P.D.C.; SLESSOR, K.N.; KING, G.G.S.; GRIES, R.; BORDEN, J.H.; JIRON, L.F.; CHINCHILA, C.M.; MEXZON, R.G.; Chirality and field activity of Rhynchophorol, the aggregation pheromone of the American palm weevil. **Naturwissenschaften**, v.79, p.134-135, 1992.
35. BRUNEL, J. M.; BINOL: A Versatile Chiral Reagent. **Chem. Rev.**, v. 105, p. 857-897, 2005.
36. WURZ R. P.; **Chiral** Dialkylaminopyridine Catalysts in Asymmetric Synthesis. **Chem. Rev.**, v. 107, p. 5570–5595, 2007.
37. BENJAMIN LIST Introduction: Organocatalysis. **Chem. Rev.**, v. 107, p. 5413-5415, 2007.
38. COREY, E. J.; BAKSHI, R. K.; SHIBATA, S.; Highly Enantioselective Borane Reduction Ketones Catalyzed by Chiral Oxazaborolidines. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 109, p. 5551- 5553, 1987.
39. WANG, X.; DU, J.; LIU, H.; DU D. M.; XU, J.; Effect of Borane Source on the Enantioselectivity in the Enantiopure Oxazaborolidine-Catalyzed Asymmetric Borane Reduction of Ketones. **Heteroatom Chem.** v. 18, p. 740-746, 2007.
40. BURKHARDT, E. R.; MATOS, K.; Boron Reagents in Process Chemistry: Excellent Tools for Selective Reductions. **Chem. Rev.**, v. 106, p. 2617–2650, 2006.
41. KITAMURA, M.; NAKATSUKA, H.; Mechanistic Insight Into NOYORI Asymmetric Hydrogenations. **ChemComm.**, v. 47, p. 842–846, 2011.

42. NOYORI, R.; SANDOVAL, C. A.; MUÑIZ, K.; OHKUMA, T.; Metal-Ligand Bifunctional Catalysis for Asymmetric Hydrogenation. , **Phil. Trans. R. Soc. A.**, v. 363 p. 901-912, 2005.
43. CHEN, Y.; LIU, S.; LEI, M.; Nature of Asynchronous Hydrogen Transfer in Ketone Hydrogenation Catalyzed by Ru Complex. **J. Phys. Chem. C.**, v. 112, p. 13524–13527, 2008.
44. ZANOTTI-GEROSA, A.; HEMS, W.; GROARKE, M.; HANCOCK, F.; Ruthenium-Catalysed Asymmetric Reduction of Ketones. **Platinum Metals Rev.**, v. 49, p. 158–165, 2005.
45. KILIAN MUÑIZ; Bifunctional Metal–Ligand Catalysis: Hydrogenations and New Reactions within the Metal–(Di)amine. **Angew. Chem. Int. Ed.** v. 44, p.6622 – 6627, 2005.
46. LI, X.; WU, X.; CHEN, W.; HANCOCK, F. E.; KING, F.; XIAO, J.; Asymmetric Transfer Hydrogenation in Water with a Supported Noyori–Ikariya Catalyst. **Org. Lett.**, v. p. 3321-3324, 2004.
47. OHKUMA, T.; SANDOVAL, C. A.; SRINIVASAN, R.; LIN, Q.; WEI, Y.; MUÑIZ, K.; NOYORI, R.; Asymmetric Hydrogenation of tert-Alkyl Ketones. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 127, p. 8288-8289, 2005.
48. FAIGL, F.; FOGASSY, E.; NÓGRÁDI, M.; PÁLOVICS, E.; SCHINDLER, J.; Strategies in Optical Resolution: A Practical Guide. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 19, p. 519–536, 2008.
49. MALIC, N.; MOORHOFF, C.; SAGE, V.; SAYLIK, D.; TEOH, E.; SCOTT, J. L.; STRAUSS, C. R.; Toward preparative resolution of chiral alcohols by an organic chemical method. **New J. Chem.**, v. 34, p. 398–402, 2010.

50. ASHRAF GHANEM.; Trends in Lipase-Catalyzed Asymmetric Access to Enantiomerically Pure/Enriched Compounds. **Tetrahedron**, v. 63, p. 1721–1754, 2007.
51. MUGFORD, P. F.; WAGNER, U. G.; JIANG, Y.; FABER, K.; KAZLAUSKAS, R.; Enantiocomplementary Enzymes: Classification, Molecular Basis for Their Enantioference, and Prospects for Mirror-Image Biotransformations. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 47, p. 8782-8793, 2008.
52. SAVILE, C. K.; KAZLAUSKAS, R. J.; How Substrate Solvation Contributes to the Enantioselectivity of Subtilisin toward Secondary Alcohols. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 127, p. 12228-12229, 2005.
53. JAEGER, K. E.; DIJKSTRA, B. W.; REETZ, M. T. Bacterial Biocatalist: Molecular Biology, three Dimensional Structures and Biotechnological Applications on Lipases. **Annu. Rev. Microbiol.**, v. 53, p. 315-351, 1999.
54. LANG, D.; MANNESSE, M.L.M.; HAAS, G.H.; VERHEIJ, H.M.; DIJKSTRA, B. Structural Basis of the Chiral Selectivity of *Pseudomonas cepacia* Lipase. **Eur. J. Biochem.**, v. 254, 333-340, 1998.
55. AHN, Y.; KO, S. B.; KIM, M. J.; PARK, J.; Racemization Catalysts for the Dynamic Kinetic Resolution of Alcohols and Amines. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 252, p. 647–658, 2008.
56. THALÉN, L. K.; BÄCKVALL, J. E.; Development of Dynamic Kinetic Resolution on Large Scale for (±)-1-Phenylethylamine. **Beilstein J. Org. Chem.**, v. 6, p. 823–829, 2010.
57. FERNÁNDEZ-ZÚMEL, M. A.; LASTRA-BARREIRA, B.; SCHEELE, M.; DÍEZ, J.; CROCHET, P.; GIMENO, J.; Chiral Phosphonite, Phosphite and Phosphoramidite  $\eta^6$ -Arene-Ruthenium(II) Complexes: Application to

- the Kinetic Resolution of Allylic Alcohols. **Dalton Trans.**, v. 39, p. 7780–7785, 2010.
58. DENG, X.; MANI, N. S.; Boron Trifluoride Etherate-Assisted Ring Opening of Ethylene Oxide by a Chiral Organolithium: Enantioselective Synthesis of (*R*)-N-Boc-2-(2-Hydroxyethyl)Pyrrolidine. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 16, p. 661–664, 2005.
59. MUKAIYAMA, T.; SOAI, K.; SATO, T.; SHIMIZU, H.; SUZUKI, K.; Enantioface-Differentiating (Asymmetric) Addition of Alkylolithium and Dialkylmagnesium to Aldehydes by Using (2*S*,2'*S*)-2-Hydroxymethyl-1-[(1-alkylpyrrolidin-2-yl)-methyl]pyrrolidines as Chiral Ligands. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 101, p. 1455-1460, 1979.
60. MAZALEYRAT, J.-P.; CRAM, D. J.; Chiral Catalysis of Additions of Alkylolithiums to Aldehydes. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 103, p. 4585- 4586, 1981.
61. ANDRÉS, J. M.; PEDROSA, P.; PÉREZ-ENCABO, A.; Diastereoselective Syntheses of 2-Amino Propargyl Alcohols. Chiral Building Blocks for Enantiopure Amino  $\gamma$ -Lactones and 5-Hydroxy-Piperidinone Derivatives. **Tetrahedron Lett.**, v. 47, p. 5317–5320, 2006.
62. LIN PU; HONG-BIN YU; Catalytic Asymmetric Organozinc Additions to Carbonyl Compounds. **Chem. Rev.**, v. 101, p. 757-824, 2001.
63. CHAN-MO YU; JI-MIN KIM; MI-SOOK SHIN; DAEJIN CHO; Catalytic allylic transfer reactions of functionalized aldehydes promoted by BINOL-Ti(IV) with synergistic reagent. **Tetrahedron Lett.**, v. 44, p. 5487-5490, 2003.
64. DEAN, M. A.; HITCHCOCK, S. R.; Divergent Enantioselective Pathways in the Catalytic Asymmetric Addition of Diethylzinc to Aldehydes in the

Presence and Absence of Titanium Tetraisopropoxide. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 19, p. 2563-2567, 2008.

65. JIN, M. J.; KIM Y. M.; LEE, K. S.; Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aldehydes in the Presence of Chiral Aprotic Ligands. **Tetrahedron Lett.**, v. 46, p. 2695–2696, 2005.
66. BULUT, A.; ASLAN, A.; IZGÜ, E. Ç.; DOGAN, O.; Catalytic Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aldehydes Using Aziridine Based Chiral Ligands. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 18, p. 1013–1016, 2007.
67. BRAGA, A. L.; LÜDTKEA, D. S.; WESSJOHANNB, L. A.; PAIXÃO, M. W.; SCHNEIDER, P. H.; A Chiral Disulfide Derived from (R)-Cysteine in the Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aldehydes: Loading Effect and Asymmetric **Amplification**. **J. Molec. Cat. A: Chem.**, v. 229, p. 47–50, 2005.
68. BINDER, C. M.; BAUTISTA, A.; ZIDLEWICZ, M.; KRZEMINSKI, M. P., OLIVER, A.; SINGARAM, B.; Dual Stereoselectivity in the Dialkylzinc Reaction Using (-)- $\beta$ -Pinene Derived Amino Alcohol Chiral Auxiliaries. **J. Org. Chem.**, v. 74, p. 2337–2343, 2009.
69. MARTÍNEZ, A. G.; VILAR, E. T.; FRAILE, A. G.; CEREROA, S. M.; MAROTOB, B. L.; Understanding the Catalytic Role of flexible Chiral  $\delta$ -Amino Alcohols: the 1-(2-Aminoethyl)Norbornan-2-ol Model. **Tetrahedron**, v. 61, p. 3055–3064, 2005.
70. JEON, S. J.; LI, H.; GARCÍA, C.; LAROCHELLE, L. K.; WALSH, P. J.; Catalytic Asymmetric Addition of Alkylzinc and Functionalized Alkylzinc Reagents to Ketones. **J. Org. Chem.**, v. 70, p. 448-455, 2005.

71. WANG, M. C.; LIU, Z.; LI, S.; DING, X.; LI, Y.; TANG, M. S.; An Experimental and Theoretical Study on Free Ligand Conformational Preferences and Enantioselectivity Relationship for the Asymmetric Addition of Diethylzinc to Benzaldehyde. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 21, p. 486–493, 2010.
72. YUS, M.; RAMÓN, D. J.; Enantioselective Addition of Organozinc Reagents to Carbonyl Compounds. **Pure Appl. Chem.**, v. 77, p. 2111–2119, 2005.
73. KITAMURA, M.; SUGA, S.; KAWAI, K.; NOYORI, R.; Catalytic Asymmetric Induction. Highly Enantioselective Addition of Dialkylzincs to Aldehydes. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 108, p. 6071-6072. 1986.
74. FU-YAO ZHANG; CHIU-WING YIP; CAO, R.; CHAN, A. S. C.; Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aromatic Aldehydes Catalyzed by Ti(BINOL) Complex. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 8 p. 585-589, 1997.
75. KITAMURA, M.; OKADA, S.; SUGA, S.; NOYORI, R.; Enantioselective Addition of Dialkylzincs to Aldehydes Promoted by Chiral Amino Alcohols. Mechanism and Nonlinear Effect. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 111, p. 4028-4036, 1989.
76. SOAI, K.; WATANABE, M.; KOYANO, M.; Synthesis of Hydroxy Ketones by Chemoselective Alkylation of Keto Aldehydes with Dialkylzincs Catalyzed by Amino Alcohol, Diamine, or Dilithium Salt of Piperazine. **Bull. Chem. Soc. Jpn.**, v. 62, p. 2124-2125, 1989.
77. HURSTHOUSE, M. B.; MOTEVALLI, M.; O'BRIEN, P.; WALSH, J. R.; JONES, A. C.; X-Ray Crystal Structure of a Triazine Adduct of

Dimethylzinc: an Important Precursor for the Deposition of II/VI Materials.

**J. Mater. Chem.** v. 1, p. 139–140, 1991.

78. OGUNI, N.; OMI, T.; Enantioselective Addition of Diethylzinc to Benzaldehyde Catalyzed by a Small Amount of Chiral 2-Amino-1-Alcohols. **Tetrahedron Lett.**, v. 25, p. 2823-2824, 1985.
79. NOYORI, R.; SUGA, S.; KAWAI, K.; OKADA, S.; KITAMURA, M.; OGUNI N.; HAYASHI, M.; KANEKO, T.; MATSUDA, T.; Enantioselective addition of diorganozincs to aldehydes catalyzed by  $\beta$ -amino alcohols. **J. Organomet. Chem.** v. 382, p. 19-37, 1990.
80. KITAMURA, M.; SUGA, S.; NIWA, M.; NOYORI, R.; Self and Nonself Recognition of Asymmetric Catalysts. Nonlinear Effects in the Amino Alcohol-Promoted Enantioselective Addition of Dialkylzincs to Aldehydes. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 117, p. 4832-4842, 1995.
81. KITAMURA, M.; SUGA, S.; OKA, H.; NOYORI, R.; Quantitative Analysis of the Chiral Amplification in the Amino Alcohol-Promoted Asymmetric Alkylation of Aldehydes with Dialkylzincs. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 120, p. 9800-9809, 1998.
82. YAMAKAWA, M.; NOYORI, R.; Asymmetric Addition of Dimethylzinc to Benzaldehyde Catalyzed by (2S)-3-exo (Dimethylamino)isobornenol. A Theoretical Study on the Origin of Enantioselection. **Organometallics**, v. 18, p.128-133, 1999.
83. MARINO, J. P.; SILVEIRA, C.; COMASSETO, J.; PETRAGNANI, N.; Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aldehydes Catalyzed by Polymer-Supported Chiral Amino Alcohols. Evidence for a Two Zinc Species Mechanism. **J. Org. Chem.** v. 52, p. 4140-4142, 1987.

84. MARTÍNEZ, A. G.; VILAR, E. T.; FRAILE, A. G.; CERERO S. M.; RUIZA P. M.; VILLASA, P. C.; Bridgehead-Norbornane-Derived  $\beta$ -Amino Alcohol Catalysts: Structural Factors Influencing the Chirality Transfer. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 13, p. 1-4, 2002.
85. CHEN, J.; JIWU, W.; MINGZONG, L.; YOU, T.; Calculation on Enantiomeric Excess of Catalytic Asymmetric Reactions of Diethylzinc Addition to Aldehydes with Topological Indices and Artificial Neural Network. **J. Mol. Catal. A – Chemical**, v. 258, p. 191-197, 2006.
86. GOLFUSS, B.; STEIGELMANN, M.; Structure and Reactivity of Chiral Fenchone Based Organozinc Catalysts. **J. Mol. Modeling**, v. 6, p. 166 – 170, 2000.
87. GOLDFUSS, B.; STEIGELMANN, M.; ROMINGER, F.; Increasing Enantioselectivities and Reactivities by Stereochemical Tuning: Fenchone-Based Catalysts in Dialkylzinc Additions to Benzaldehyde. **Eur. J. Org. Chem.**, p. 1785-1792, 2000.
88. ZHANG, X. M.; ZHANG, H. L.; LIN, W. Q.; GONG, L. Z.; MI, A. Q.; CUI, X.; JIANG, Y. Z.; YU, K. B.; Evaluation of Chiral Oxazolines for the Highly Enantioselective Diethylzinc Addition to N-(Diphenylphosphinoyl) Imines. **J. Org. Chem.**, v. 68, p. 4322-4329, 2003.
89. YAN, G.; WU, Y.; LINB, W.; ZHANG, X.; Synthesis of Novel Chiral Oxazoline Ligands and Application in the Highly Enantioselective Diethylzinc Addition to N-Diphenylphosphinoylimines. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 18, p. 2643–2648, 2007.
90. JONES G.; J. RICHARDS.; C. J.; (S)-Serine Derived N–O and N–P Oxazoline Ligands for Asymmetric Catalysis. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 15, p. 653–664, 2004.



91. BOLM, C.; SCHMIDT, F.; ZANI, L.; Synthesis of New Chiral Hydroxy Oxazolines and their Use in the Catalytic Asymmetric Phenyl Transfer to Aldehydes. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 16, p. 1367–1376, 2005.
92. LI, Z. T.; LI, X. S.; LI, L. C.; XU, D. C.; Convenient Synthesis of a New Class of chiral Hydroxymethyldihydrooxazole Ligands and their Application in Asymmetric Addition of Diethylzinc to Aromatic Aldehyde. **Russ. J. Org. Chem.**, v. 42, p. 564-568, 2006.
93. BAUER, M.; KAZMAIER, U.; A New, Modular Approach Towards 2-(1-Hydroxyalkyl)Oxazolines, Effective Bidentate Chiral Ligands. **J. Organomet. Chem.**, v. 691, p. 2155-2158, 2006.
94. FU-YAO ZHANG; CHIU-WING YIP; CAO, R.; CHAN, A. S. C.; Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aromatic Aldehydes Catalyzed by Ti(BINOL) Complex. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 8 p. 585-589, 1997.
95. SHMIDT, B.; SEEBECT, D.; Catalytic and Stoichiometric Enantioselective Addition of Aldehydes Using a Novel Chiral Spirotitanate. **Angew. Chem. Int. Edit. Engl.**, v. 30, p. 99-101, 1991.
96. SEEBACH, D.; BEHRENDT, L.; FELIX D.; Titanato-Catalyzed Enantioselective Addition of Dialkylzinc Compounds-generated in Situ from Grignard Reagents in Ether to Aldehydes. **Angew. Chem. Int. Edit. Engl.**, v. 30, p. 1008-1009, 1991.
97. SHMIDT, B.; SEEBECT, D.; 2,2-Dimethyl- $\alpha,\alpha',\alpha',\alpha'$ -tetrakis( $\beta$ -naphthyl)-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol (DINOL) for the Titanate-Mediated

Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aldehydes. **Angew. Chem. Int.**

**Edit. Engl.**, v. 30, p. 1321-1324, 1991.

98. SEEBACH, D.; BECK, A. K.; SCHMIDT, B.; WANG, Y. M.; Enantio- and Diastereoselective Titanium-TADDOLate Catalyzed Addition and bis(3-Buten-1-yl) Zinc to Aldehydes. **Tetrahedron**, V. 50, p. 4363-4384, 1994.
99. BECK, A. K.; GYSI, P.; LA VECCHIA, L.; SEEBACH, D.; (4R,5R)-2,2-Dimethyl- $\alpha,\alpha',\alpha',\alpha'$ -Tetra(naphth-2-yl)-1,3-Dioxolane-4,5-Dimethanol from Dimethyl Tartrate and 2-Naphthyl-Magnesium Bromide. **Org. Synth. Coll.**, v. 10, p. 349, 2004; v. 76, p.12 1999.
100. MASH, E. A.; NELSON, K. A.; VAN DEUSEN, S.; HEMPERLY, S. B.; 1,4-di-o-Alkyl Threitol from Tartaric Acid: 1,4-di-o-Benzyl- l-Threitol. **Org. Synth. Coll.**, v. 8, p.155, 1993; v. 68, p.92, 1990.
101. GUSTAFSON, J. L.; LIM, D.; MILLER, S. J.; Dynamic Kinetic Resolution of Biaryl Atropisomers via Peptide-Catalyzed Asymmetric Bromination. **Science**, v. 328, p. 1251-1255, 2010.
102. CAI, D.; HUGHES, D. L.; VERHOEVEN, T. R.; REIDER, P. J.; Simple and Efficient Resolution of 1,1'-Bi-2-naphthol. **Tetrahedron Lett.**, v. 36, p. 7991-7994, 1995.
103. FU-YAO ZHANG; CHAN, A. S. C.; Enantioselective Addition of Diethylzinc to Catalyzed by Titanium-5,5',6,6',7,7',8,8'-Octahydro-1,1'-bi-Aromatic Aldehydes 2-Naphthol Complex. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 8, p. 3651-3655, 1997.
104. PANDEY, S. K.; BINOL: *A Versatile Chiral Reagent*. **Synlett**, No. 19, p. 3366–3367, 2006.

105. LU, Y.-N.; GUO, Q.-S.; JIANG, F.-Y.; LI, J.-S.; Synthesis of Modified H<sub>4</sub>-Binol Ligands and Their Applications in the Asymmetric Addition of Diethylzinc to Aromatic Aldehydes. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 17, p. 1842, 2006.
106. QIN, Y. C.; PU, L.; Highly Enantioselective Addition of Diphenylzinc to Aliphatic and Aromatic Aldehydes Catalyzed by a Readily Available H<sub>8</sub>-Binol Derivative. **Angew. Chem. Int. Edit. Engl.**, v. 45, p. 273, 2006.
107. GAO, G.; WANG, Q.; YU, X.-Q.; XIE, R. G.; PU, L.; Highly Enantioselective Synthesis of  $\gamma$ -Hydroxy- $\alpha,\beta$ -acetylenic Esters by Asymmetric Alkyne Addition to Aldehydes. **Angew. Chem. Int. Edit. Engl.**, v. 45, p. 122, 2006.
108. GUO, Q. S.; LIU, B.; LU, Y. N.; JIANG, F. Y.; S., H-B; LI, J. S.; Synthesis of 3 or 3,3'-Substituted Binol Ligands and Their Application in the Asymmetric Addition of Diethylzinc to Aromatic Aldehydes. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 16, p. 3667, 2005.
109. HATANO, M.; MIYAMOTO, T.; ISHIHARA, K.; Enantioselective Addition of Organozinc Reagents to Aldehydes Catalized by 3,3'-bis(diphenylphosphinoyl) – BINOL. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 347, p. 1561, 2005.
110. DING, K.; LI, X.; JI, B.; GUO, H.; KITAMURA, M.; Ten years of Research on MOBON Chemistry. **Current Organic Synthesis**, v 2, p. 499, 2005.
111. DU, H.; ZHANG, X.; WANG, Z.; Ding one Catalyst for two Distinct Reactions: Sequential Asymmetric Hetero Diels–Alder Reaction and Diethylzinc Addition. **Tetrahedron**, v 61, p 9465, 2005.

112. SHI, M.; WANG, C.-J.; Axially Dissymmetric Binaphthylidimine Chiral Salen-type Ligands for Catalytic Asymmetric Addition of Diethylzinc to Aldehyde **Tetrahedron: Asymmetry**, v 13, p 2161, 2002.
113. PARADA, J.; HERRERA J.; PEDRAZA, A.; Enantioselective Addition of Diethylzinc to Benzaldehyde Catalyzed by an Organometallic Ti(IV) Compound and a Xylose Derivative. **J. Braz. Chem. Soc.**, v. 20, p. 74-79, 2009.
114. CÔTÉ, A.; CHARETTE, A. B.; General Method for the Expedient Synthesis of Salt-Free Diorganozinc Reagents Using Zinc Methoxide. **J. Am. Chem. Soc.**, p. 130, p. 2771-2773, 2008.
115. MARQUES DE OLIVEIRA, A. R.; SIMONELLI, F.; ASSIS MARQUES, F.; CLOSOSKI, G. G.; OLIVEIRA, M. A. F. C.; LENZ C. A.; 2-Oxazolinas Quirais: Algumas Aplicações Como Indutores de Assimetria em Reações Orgânicas. **Química Nova** v. 22, p. 854-862, 1999.
116. MORRISON, R. T.;BOYD, R. N.; **Organic Chemistry**, 6<sup>th</sup> edition, p.1049, 1992.
117. MEYERS, A. I.; Chiral Oxazolines and Their Legacy in Asymmetric Carbon Carbon Bond-Forming Reactions. **J. Org. Chem.**, v. 70, p. 6137-6151, 2005.
118. MEYERS, A. I.; KNAUS G.; Synthesis via Oxazolines. VI. An Asymmetric Synthesis of  $\beta$ -Hydroxy and  $\beta$ -Methoxy Akanoic Acids. **Tetrahedron Lett.** v. 14, p. 1333, 1974.
119. MEYERS, A. I.; FORD, M. E.; Synthesis via Oxazolines. VIII. Asymmetric Addition of Grignard Reagents to Carbonyl Compounds in the Presence of a Chiral Oxazoline. **Tetrahedron Lett.** v. 14, p. 1341, 1974.

120. MEYERS, A. I.; KNAUS G.; KENDALL, P. M.; Synthesis via Oxazolines. IX. An Asymmetric Synthesis of 2-Methoxy and 2-Chloroalkanoic Acids. **Tetrahedron Lett.** v. 14, p. 3495, 1974.
121. MEYERS, A. I.; KNAUS G.; SLADE, J.; KEITH SMITH, R.; MIHELICH, E. D.; **J. Org. Chem.** Separation of Diastereomers Using a Low Cost Preparative Medium-Pressure Liquid Chromatograph v. 44, p. 2247, 1979.
122. MEYERS, A. I.; KEITH SMITH, R.; WHITTEN C. E.; Highly Stereoselective Addition of Organolithium Reagents to Chiral Oxazolines. Asymmetric Synthesis of 3-Substituted Alkanoic Acids 3-Substituted Lactones. **J. Org. Chem.** v. 44, p. 2250, 1979.
123. MEYERS, A. I.; YAMAMOTO, Y.; Enantioselective Aldol Reactions with High Threo or Erythro Selectivity Using Boron Azaenolates. **J. Am. Chem. Soc.** V. 103, p. 4278, 1981.
124. DEGENNARO, L.; CAPRIATI, V.; CARLUCCI, C.; FLORIO, S.; LUISI, R.; NUZZO, I.; CORRADO CUOCCI, C.; Terminal Oxazolinylloxiranes: Synthesis, Reaction with Amines and Regioselective  $\beta$ -Lithiation. **Tetrahedron**, v. 65, p. 8745–8755, 2009.
125. MARQUES, F. A.; SIMONELLI, F.; WISNIEWSKI JUNIOR, A.; WENDLER, E. P.;  $\gamma$ -Cyanooxazolines: an Interesting Synthon from Oxazoline Cyanocuprate Addition to Conjugated Cyanoalkenes. **Tetrahedron Lett.**, v. 45, p. 8099, 2004.
126. SANTOS, A. A.; OLIVEIRA, A. R. M.; SIMONELLI, F.; MARQUES, F. A.; CLOSOSKI, G. C.; ZARBIN, P. H. G.; Oxazoline Cyanocuprate: a New Approach to  $\beta$ -Carboxymethyl Functionalization of Enones. **Synlett**, p 975, 2003.

127. CLOSOSKI, G. C.; SANTOS, A. A.; SIMONELLI, F.; OLIVEIRA, A. R. M.; MARQUES, F. A.; ZARBIN, P. H. G.; Oxazoline Cuprate Addition to Nitroalkenes: A New Route Approaching  $\gamma$ -Amino Acids. **Tetrahedron Lett.**, v. 42, p. 7375, 2001.
128. WOSCH, C. L.; Estudo da Reatividade de Compostos Organozinco Oxazolínicos e seus Derivados. **Dissertação de Mestrado em Química, Curso de Pós Graduação em Química, Área de Concentração em Química Orgânica, Setor de Ciências Exatas, UFPR**, 2003.
129. OLIVEIRA, A. R. M.; VILLAR, J. A. F. P.; SIMONELLI, F.; GARIANI, R. A.; WOSCH, C. L.; ZARBIN P. H. G.; Conjugated Addition of bis(oxazoliny)zinc to Substituted 2-nitrovinyl Benzenes: an Alternative Synthesis of ( $\pm$ )-Rolipram. **Tetrahedron Lett.**, v. 48, p. 1507-1509, 2007.
130. (a) NISHIYAMA, H.; SAKAGUCHI, H.; NAKAMURA, T.; HORIHATA, M.; KONDO M.; ITOH, K. **Organometallics**, v 8, p 846, 1989; (b) NISHIYAMA, H.; PARK, S.-B; ITOH, K.; Stereoselectivity in hydrosilylative reduction of substituted cyclohexanone derivatives with chiral rhodium-bis(oxazoliny)pyridine catalyst **Tetrahedron: Assymetry**, v 3, p 1029 -1034, 1992.
131. GHOSH, A. K.; MATHIVANAN, P.; CAPPIELLO, J.; A simple synthesis of  $\delta^2$ -oxazines,  $\delta^2$ -oxazines,  $\delta^2$ -thiazolines and 2-substituted benzoxazoles **Tetrahedron**, v. 49, p. 9353-9372, 1993.
132. TROST, B. M.; VAN VRANKEN, D. L.; Asymmetric Transition Metal-Catalyzed Allylic Alkylations. **Chem. Rev.** v 96, p 395, 1996.
133. CLARK, S. W.; KAHN, M.; MITRA, A.; Rapid Chromatographic Technique for Preparative Separations with Moderate Resolution. **J. Org. Chem.**, v 43, p 2923-2925, 1978.

134. GENOV, M.; DIMITROV, V.; IVANOVA, V.; New  $\delta$ -aminoalcohol for the Enantioselective Addition of Dialkylzincs to Aldehydes. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 8, p. 3703-3706, 1997.
135. HERRMANN W. A.; HAIDER, J. J.; FRIDGEN, J.; LOBMAIER, G. M.; SPIEGLER, M.; Chiral Molybdenum(VI) and Tungsten(VI) 2'-Pyridinyl Alcoholate Complexes. Synthesis, Structure and Catalytic Properties in Asymmetric Olefin Epoxidation. **J. Organomet. Chem.**, v. 603, p. 69-79, 2000.
136. HOI-LUN KWONG; WING-SZE LEE; New Chiral 2,2'-Bipyridine Diols as Catalysts for Enantioselective Addition of Diethylzinc to Benzaldehyde. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 10, p. 3791-3801, 1999.
137. XU, Q.; WANG, G.; PAN, X.; CHAN, A. S. C.; The Synthesis of New Optically Active 2-Methylquinoline Derivatives and their Application in the Enantioselective Addition of Diethylzinc to Aldehydes. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 12, p. 381-385, 2001.
138. GENOV, M.; KOSTOVA, K.; DIMITROV, V.; Highly Diastereoselective Synthesis of New Optically Active Aminoalcohols in One Step From (+)-Camphor and (-)-Fenchone. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 8, p. 1869-1876, 1997.
139. LATTANZI, A.; SCETTRI, A.; Metal-Catalyzed Asymmetric Oxidations Mediated by Optically Pure Furyl Hydroperoxides. **J. Organomet. Chem.** v. 691, p. 2072-2082, 2006.
140. HARWOOD, L. M.; "Dry-Column" Flash Chromatography. **Aldrichimica Acta**, v. 18, n°. 1, p. 25, 1985.
141. SHUSTERMAN, A. J.; MCDUGAL, P. G.; GLASFELD A.; Dry-Column Flash Chromatography. **J. Chem. Educ.** v. 74, p. 1222-1223, 1997.

142. PEDERSEN, D. S.; ROSENBOHM C.; Dry Column Vacuum Chromatography. **Synthesis**, n°. 16, p. 2431-2434, 2001.
143. McKENNON, M. J.; MEYERS, I.; A Convenient Reduction of Amino Acids and Their Derivatives. **J. Org. Chem.**; v. 58, p. 3568-3571, 1993.



## **8. APÊNDICE A – ESPECTROS SELECIONADOS**

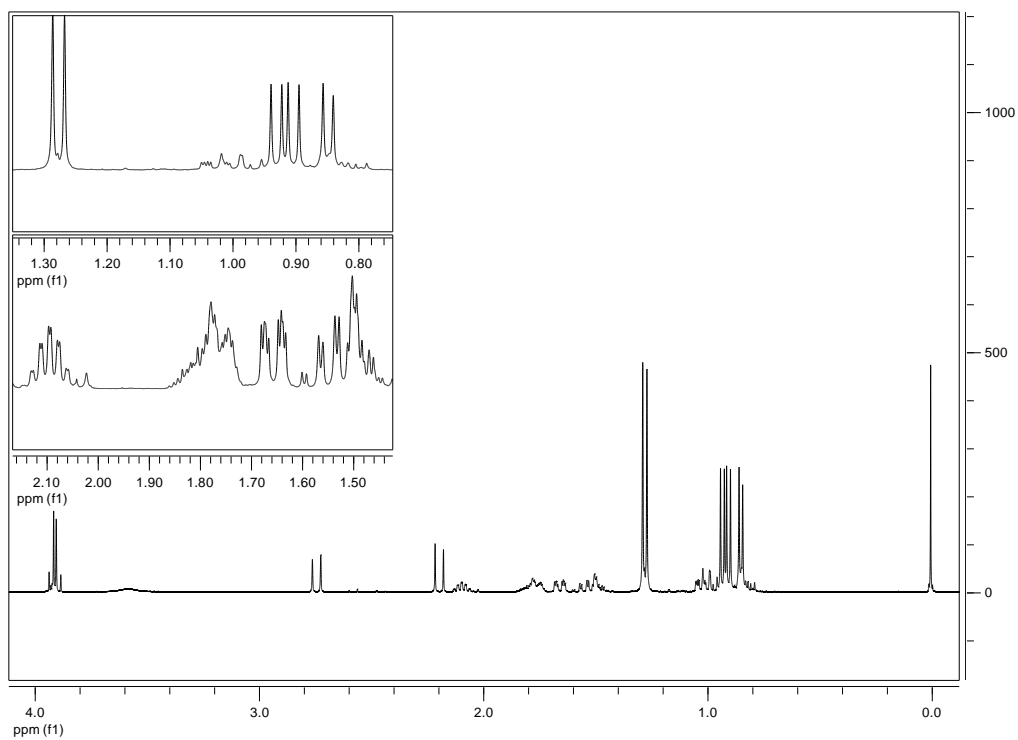
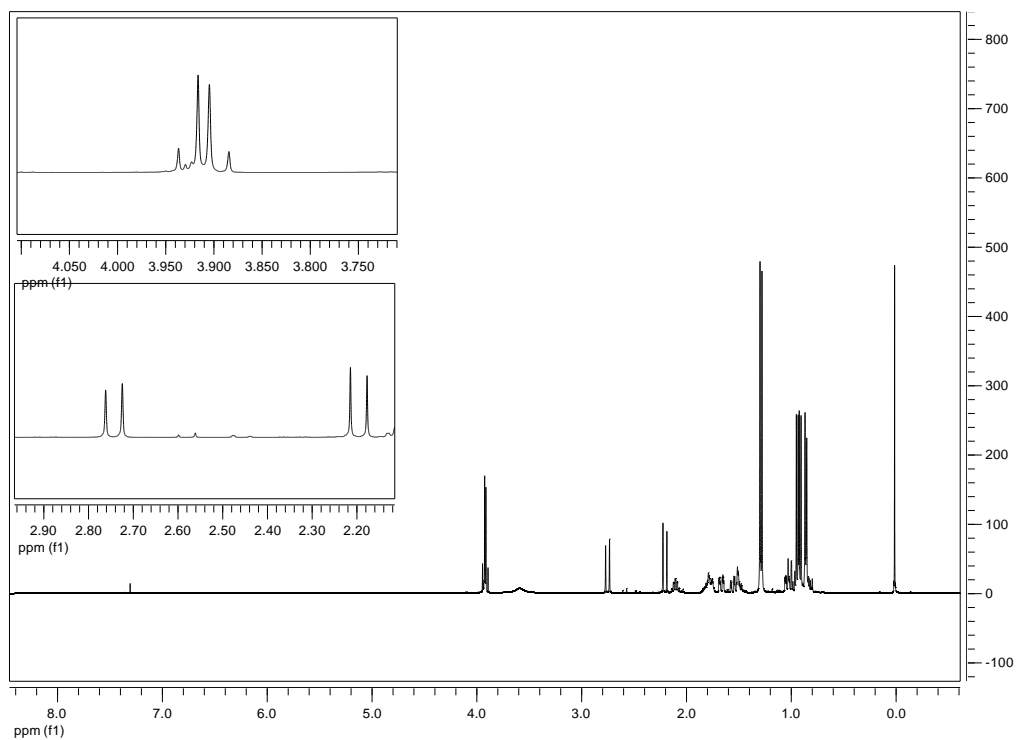
### **8.1. ÍNDICE DE ESPECTROS**

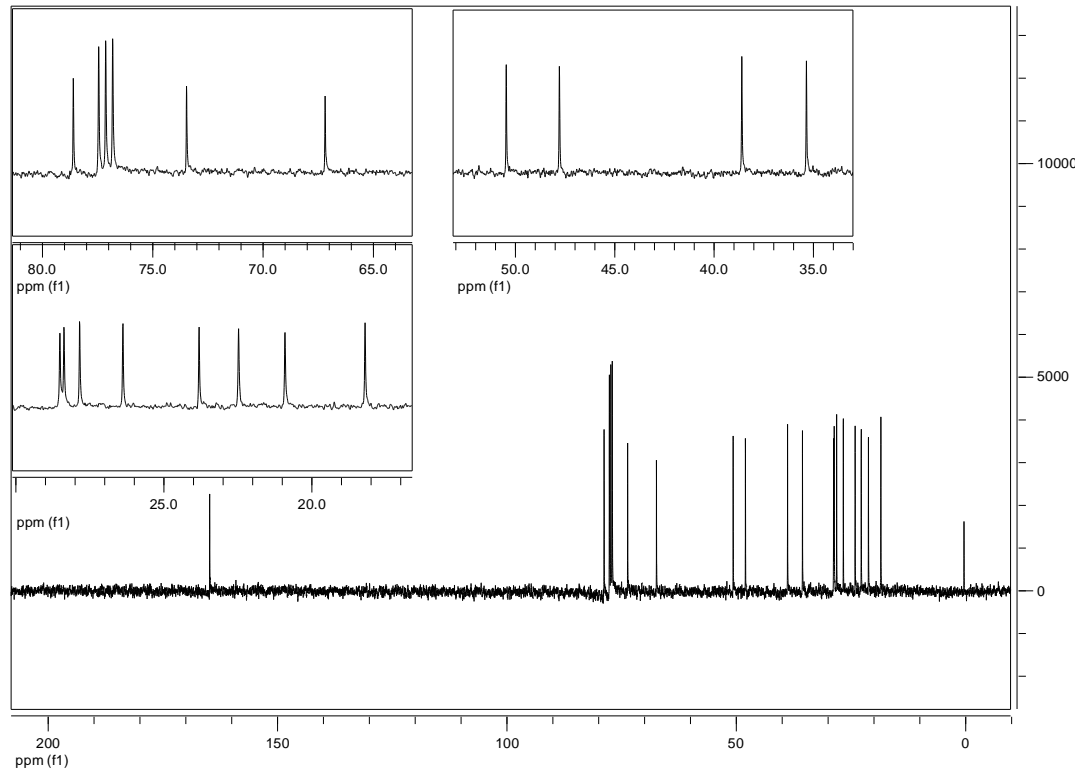
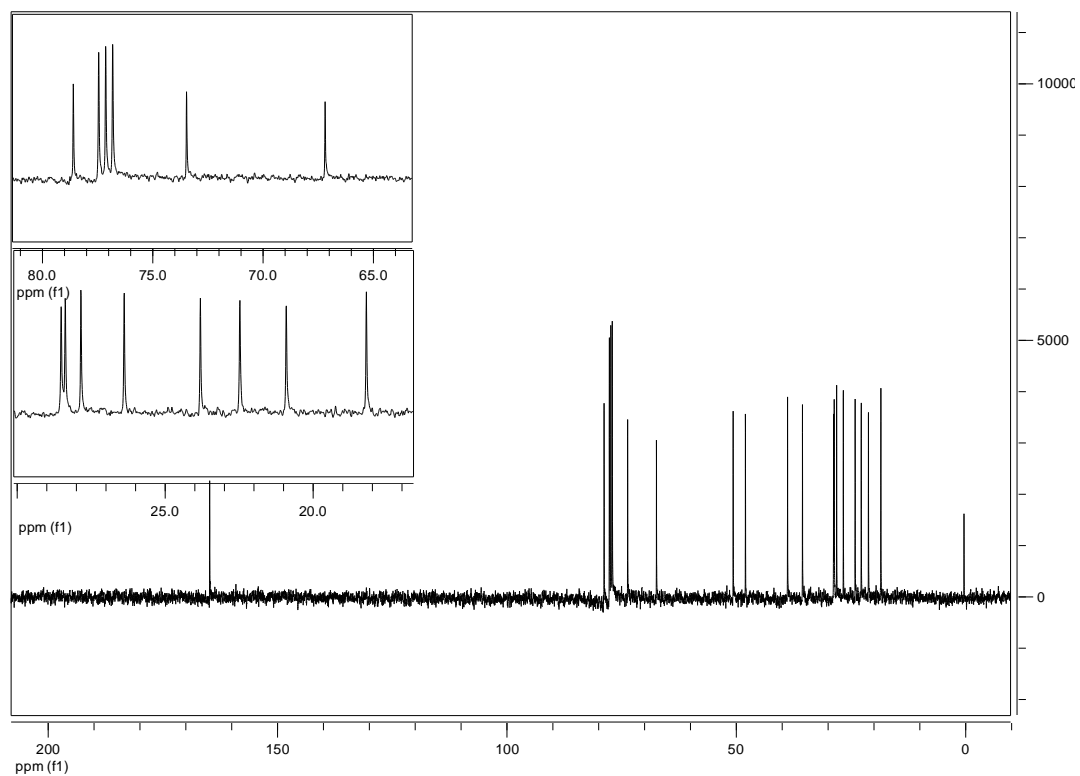
Anexo 1 RMN 1H ligante (9)	<b>127</b>
Anexo 2 RMN 1C ligante (9)	<b>128</b>
Anexo 3 RMN Dept 135 ligante (9)	<b>129</b>
Anexo 4 Espectro de massa do ligante (9)	<b>130</b>
Anexo 5 RMN 1H ligante (13)	<b>131</b>
Anexo 6 RMN 1C ligante (13)	<b>132</b>
Anexo 7 RMN Dept 135 ligante (13)	<b>133</b>
Anexo 8 Espectro de massa do ligante	<b>134</b>
Anexo 9 RMN 1H ligante (14)	<b>135</b>
Anexo 10 RMN 1C ligante (14)	<b>136</b>
Anexo 11 RMN dept 135 ligante (14)	<b>137</b>
Anexo 12 Espectro de massa do ligante (14)	<b>138</b>
Anexo 13 RMN 1H ligante (15)	<b>139</b>
Anexo 14 RMN 1C ligante (15)	<b>140</b>
Anexo 15 RMN Dept 135 ligante (15)	<b>140</b>
Anexo 16 Espectro de massa do ligante (15)	<b>141</b>
Anexo 17 RMN 1H ligante (16)	<b>142</b>
Anexo 18 RMN 1C ligante (16)	<b>142</b>
Anexo 19 RMN Dept 135 ligante (16)	<b>143</b>
Anexo 20 Espectro de massa do ligante (16)	<b>144</b>
Anexo 21 RMN 1H ligante (17)	<b>145</b>

Anexo 22 RMN  $^{13}\text{C}$  ligante (17)    **145**

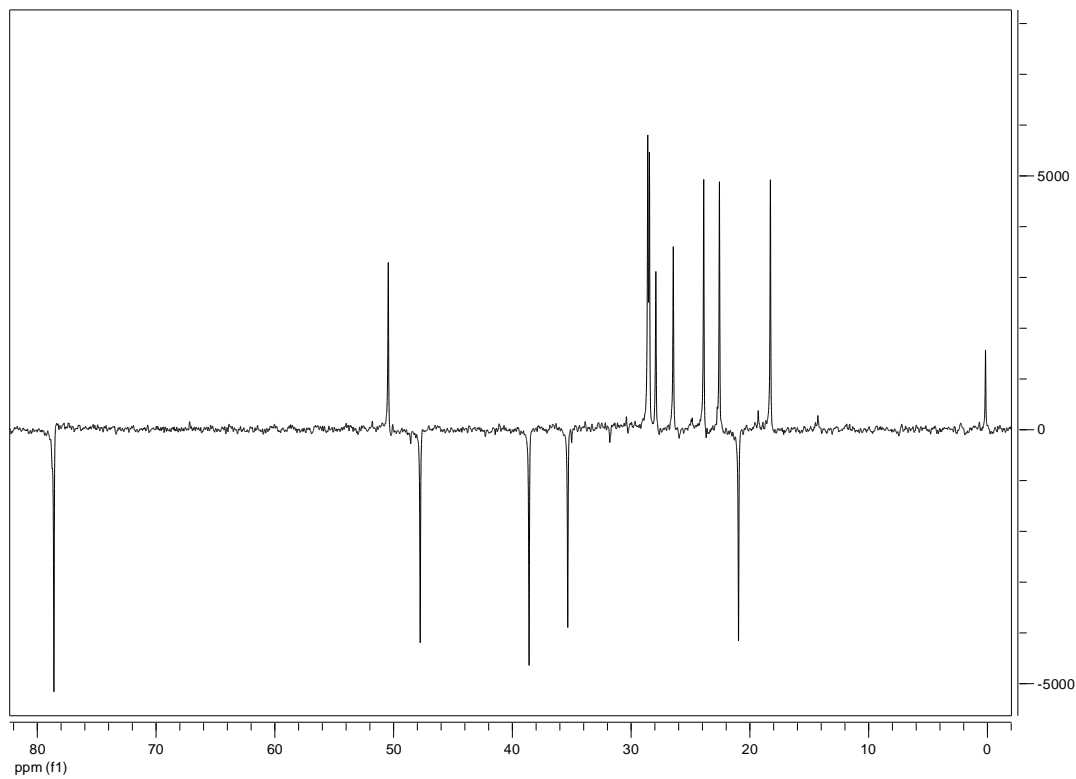
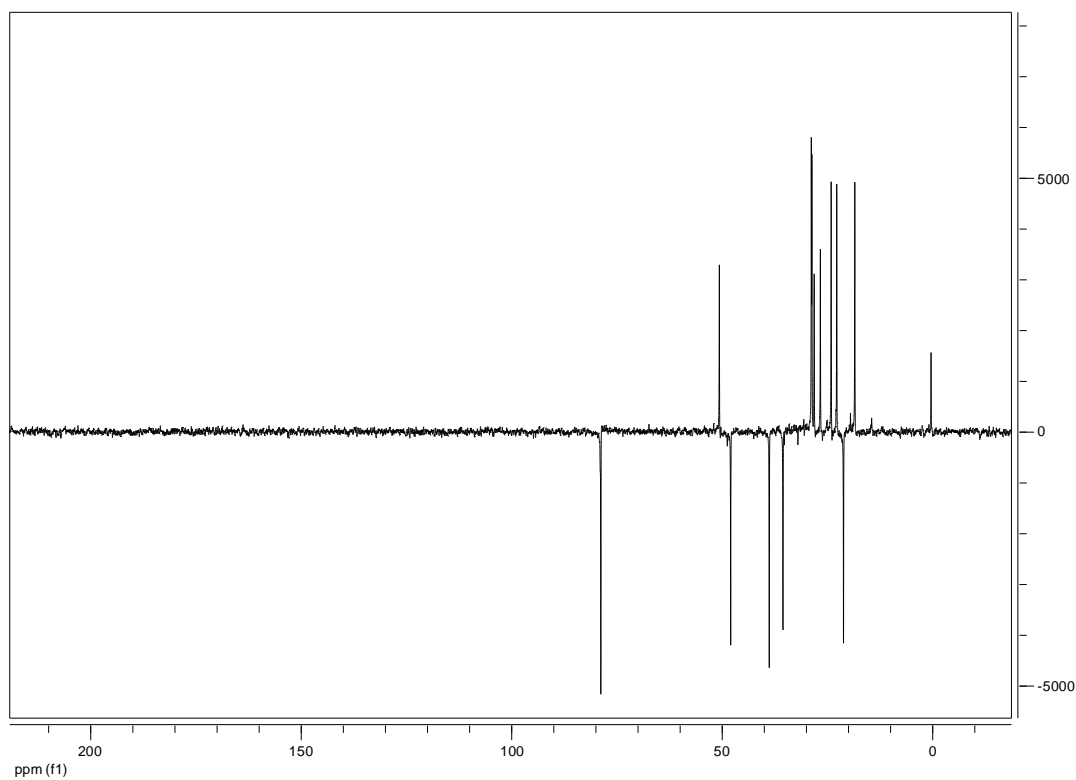
Anexo 23 RMN Dept  $^{13}\text{C}$  ligante (17)    **146**

Anexo 24 Espectro de massa do ligante (17)    **147**

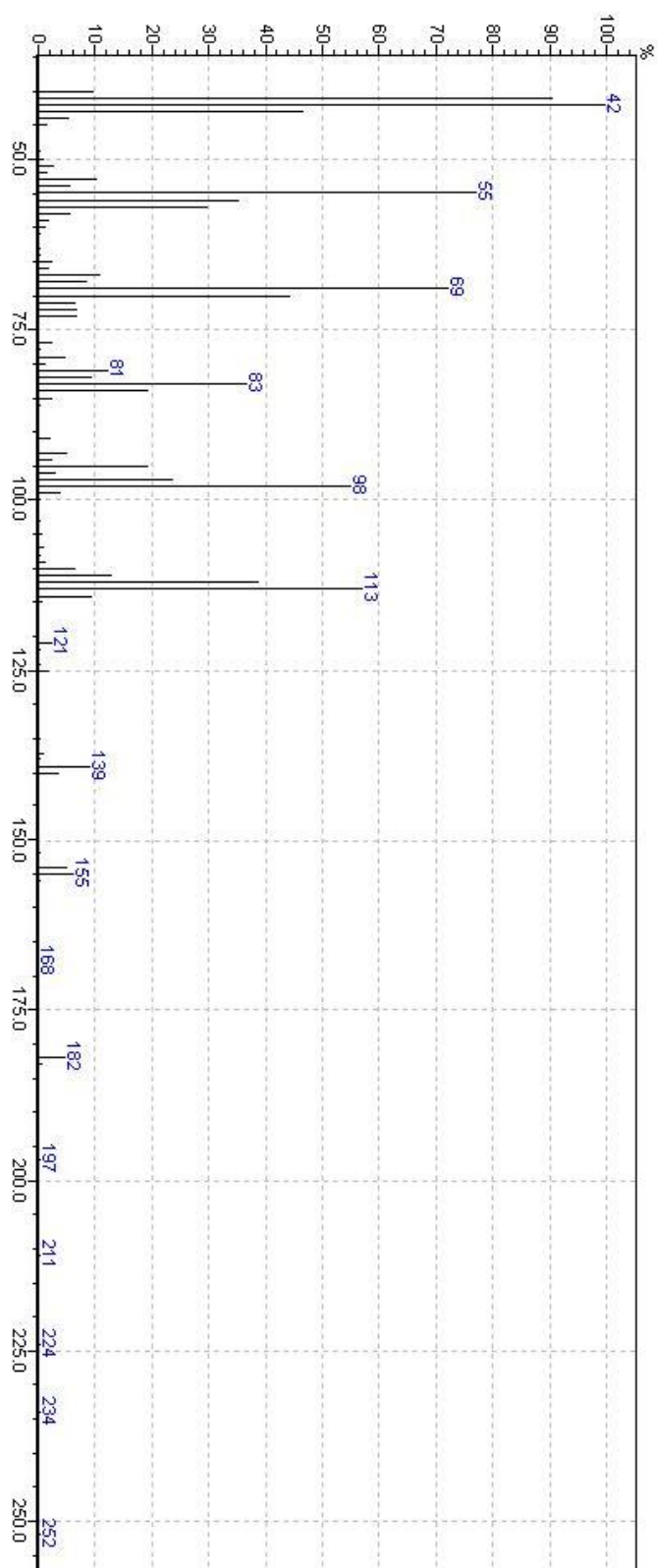
Anexo 1 RMN  $^1\text{H}$  ligante (9)

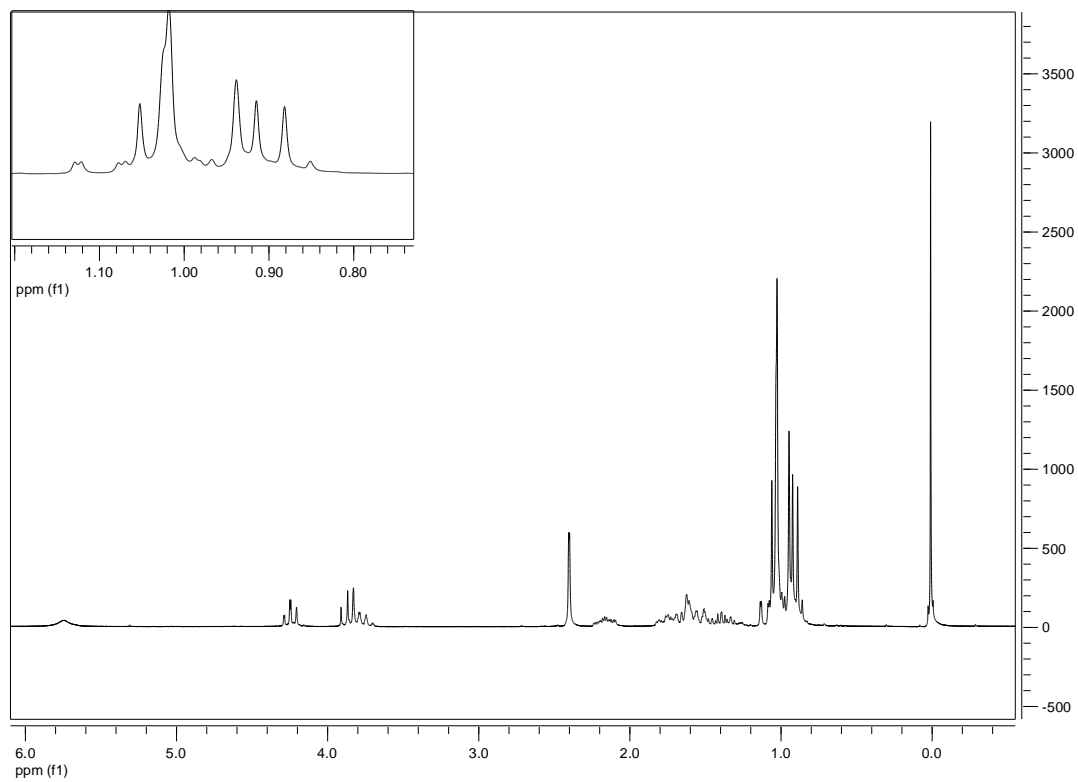
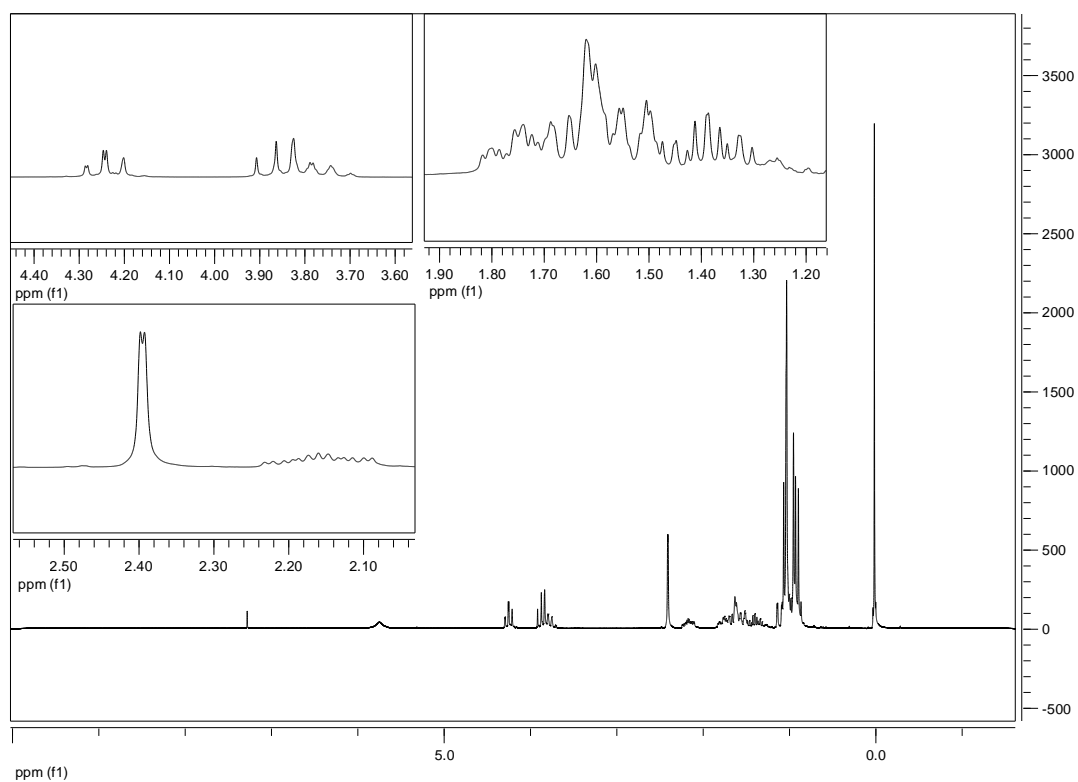
Anexo 2 RMN  $^{13}\text{C}$  ligante (9)

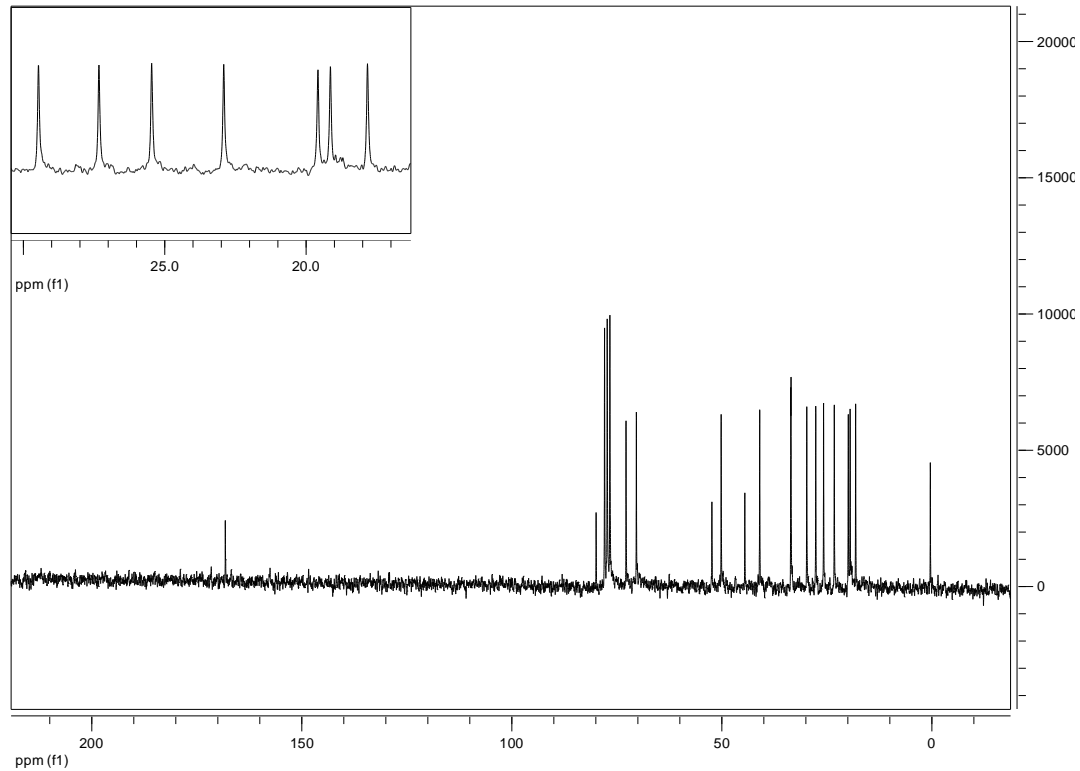
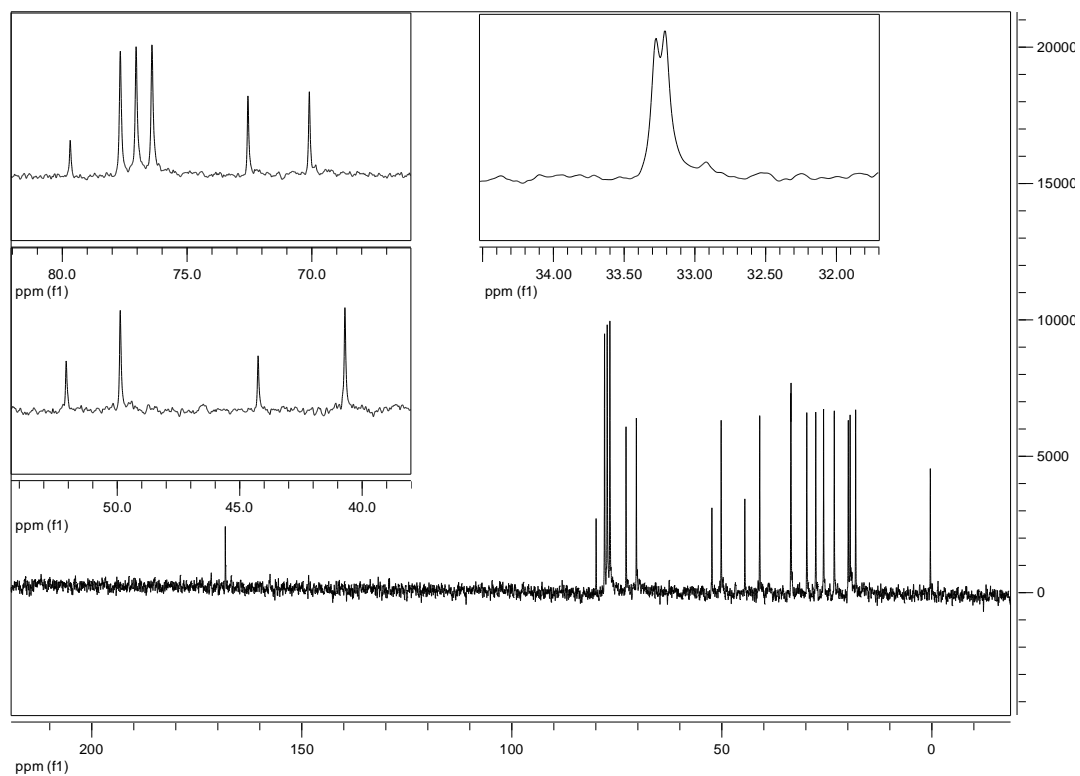
## Anexo 3 RMN Dept 135 ligante (9)



## Anexo 4 Espectro de massa do ligante (9)

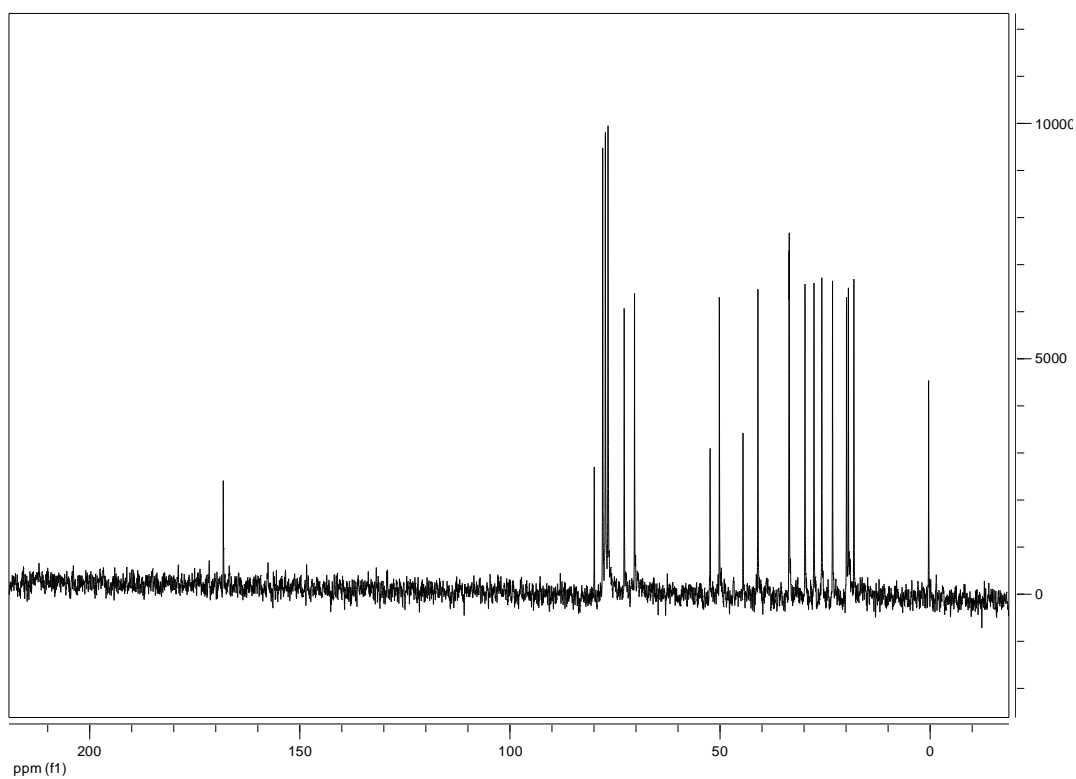
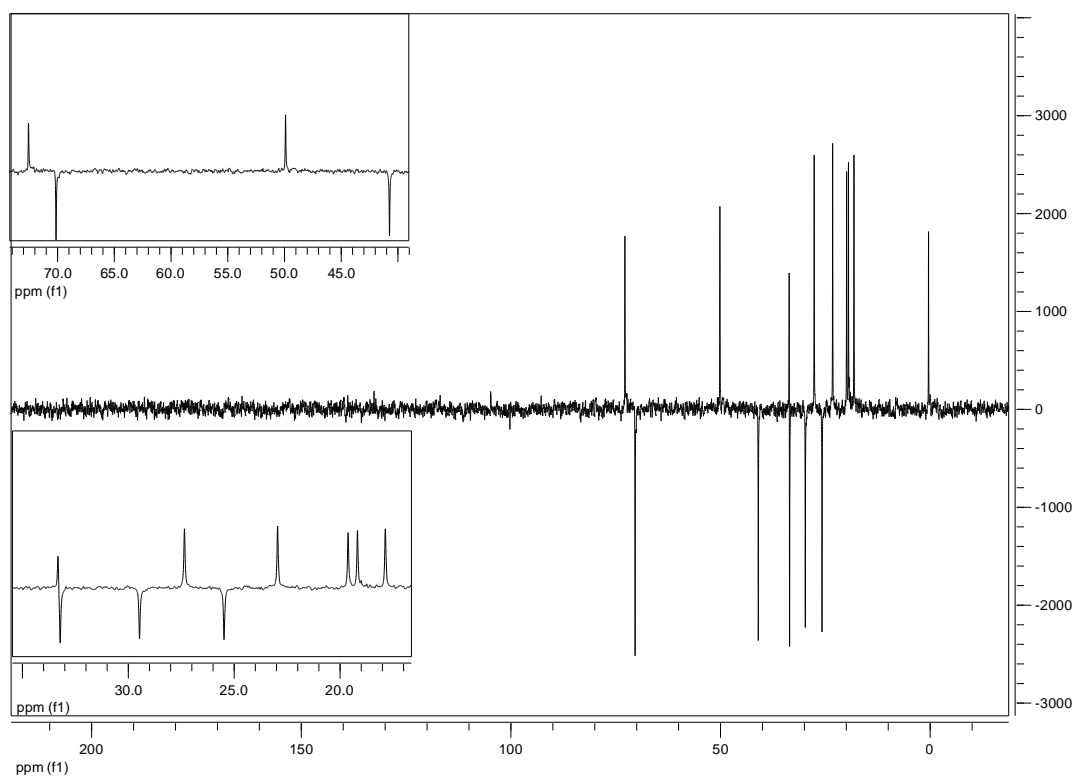


Anexo 5 RMN  $^1\text{H}$  ligante (13)

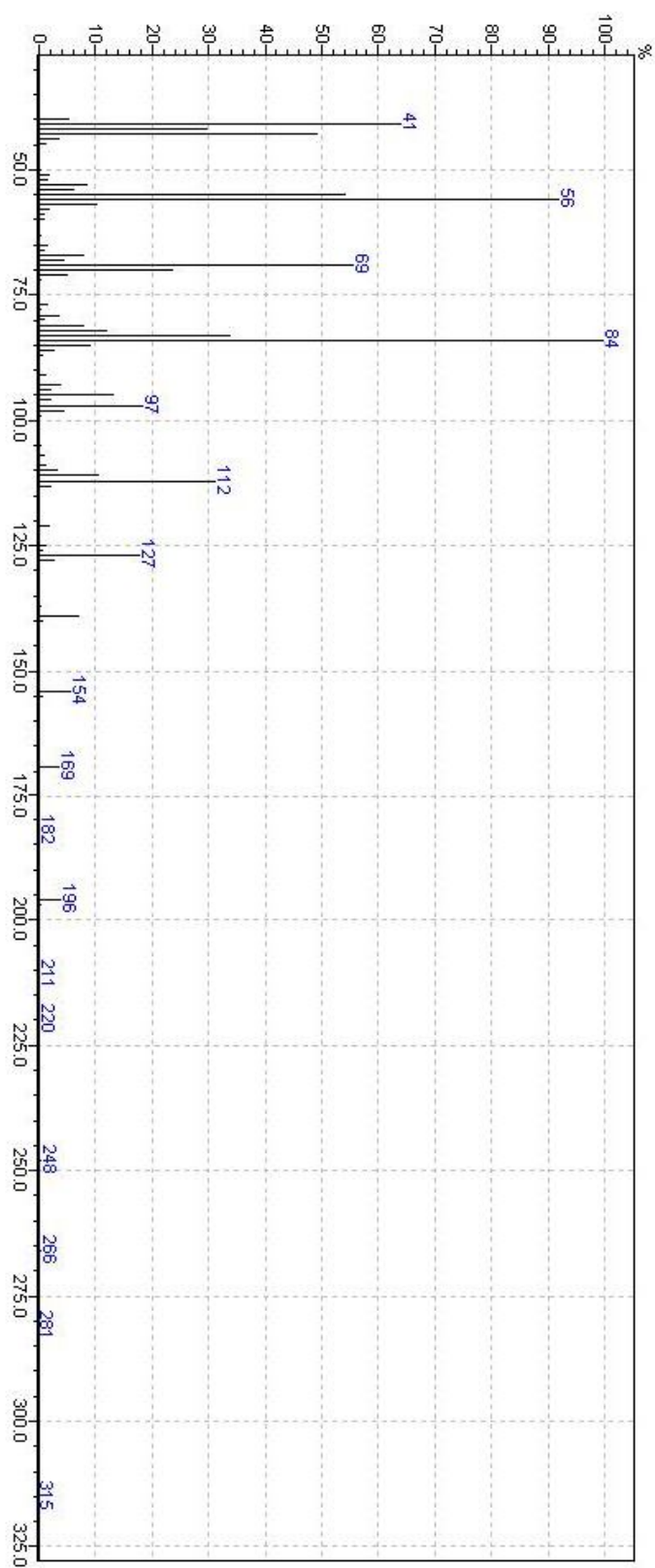
Anexo 6 RMN  $^{13}\text{C}$  ligante (13)

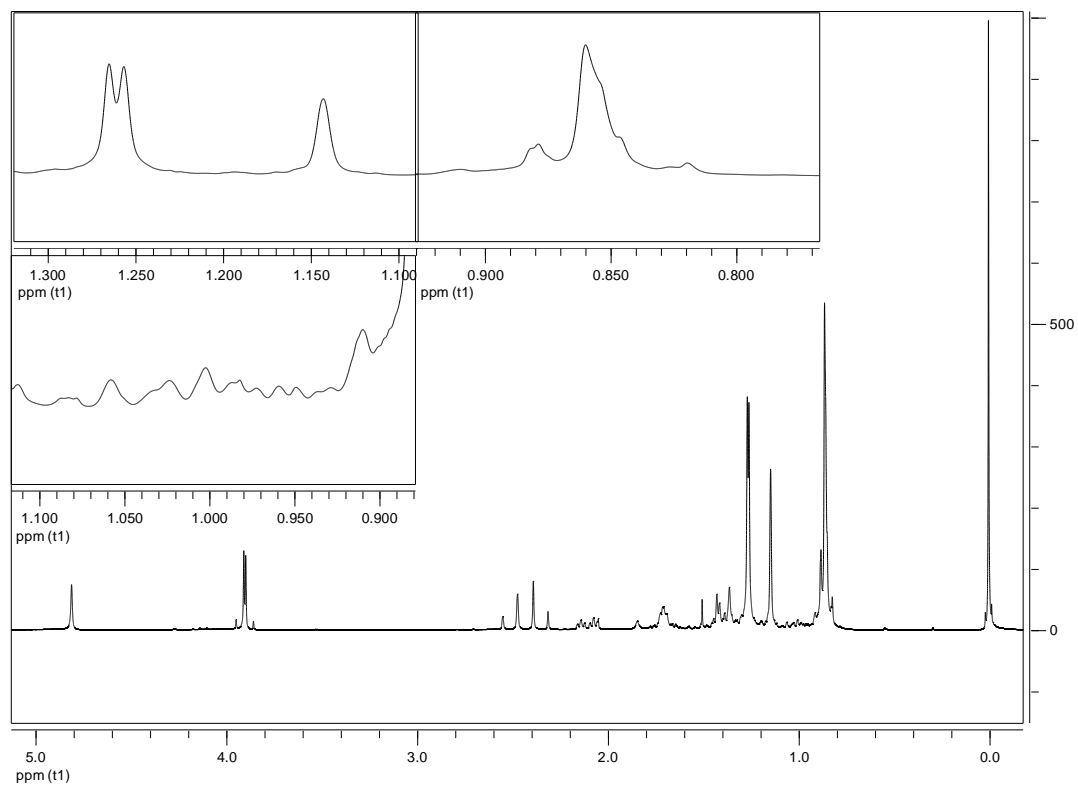
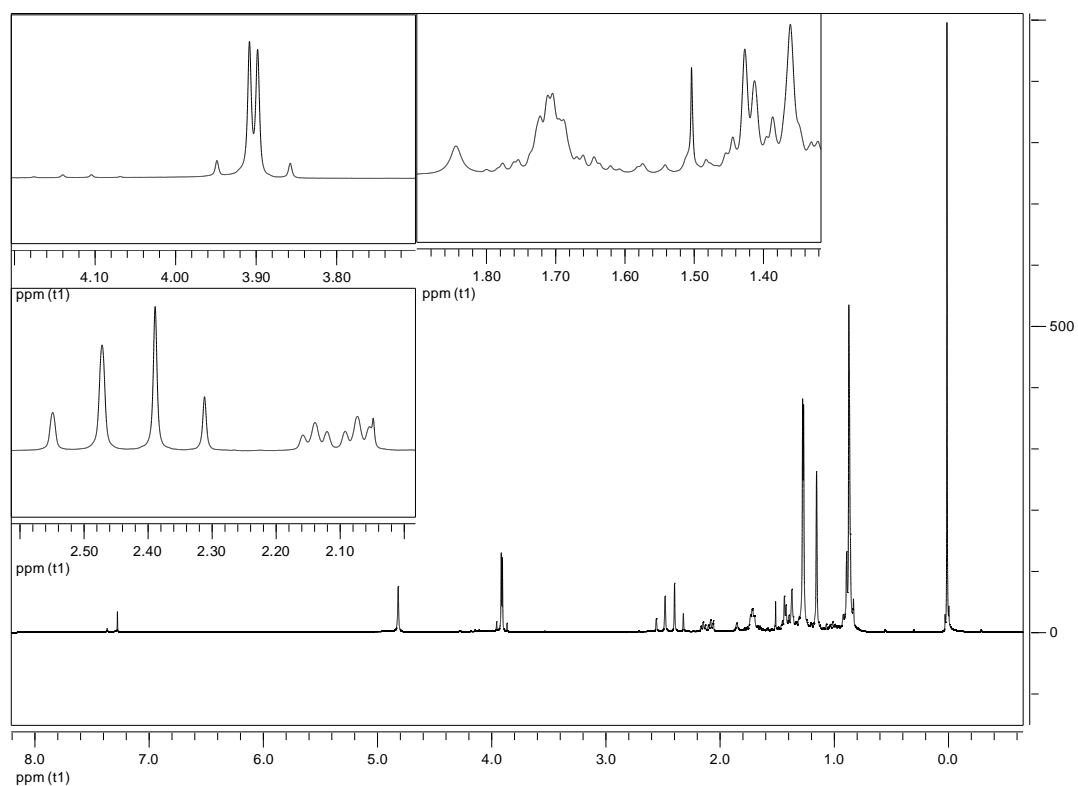


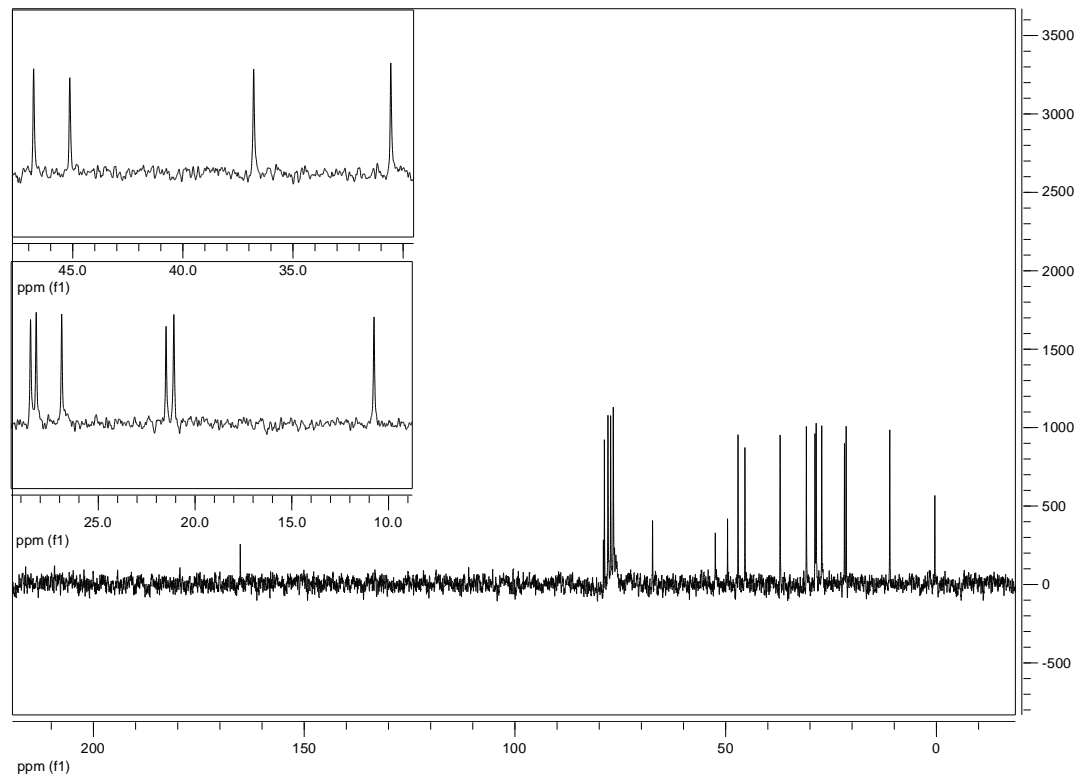
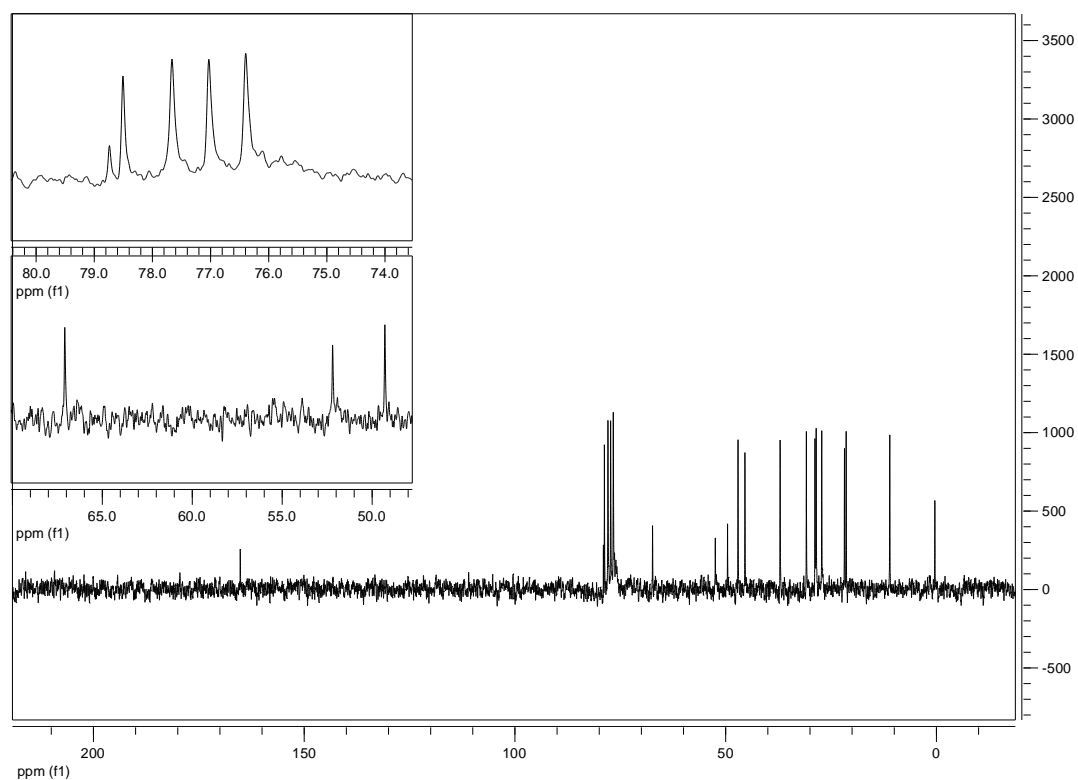
## Anexo 7 RMN Dept 135 ligante (13)



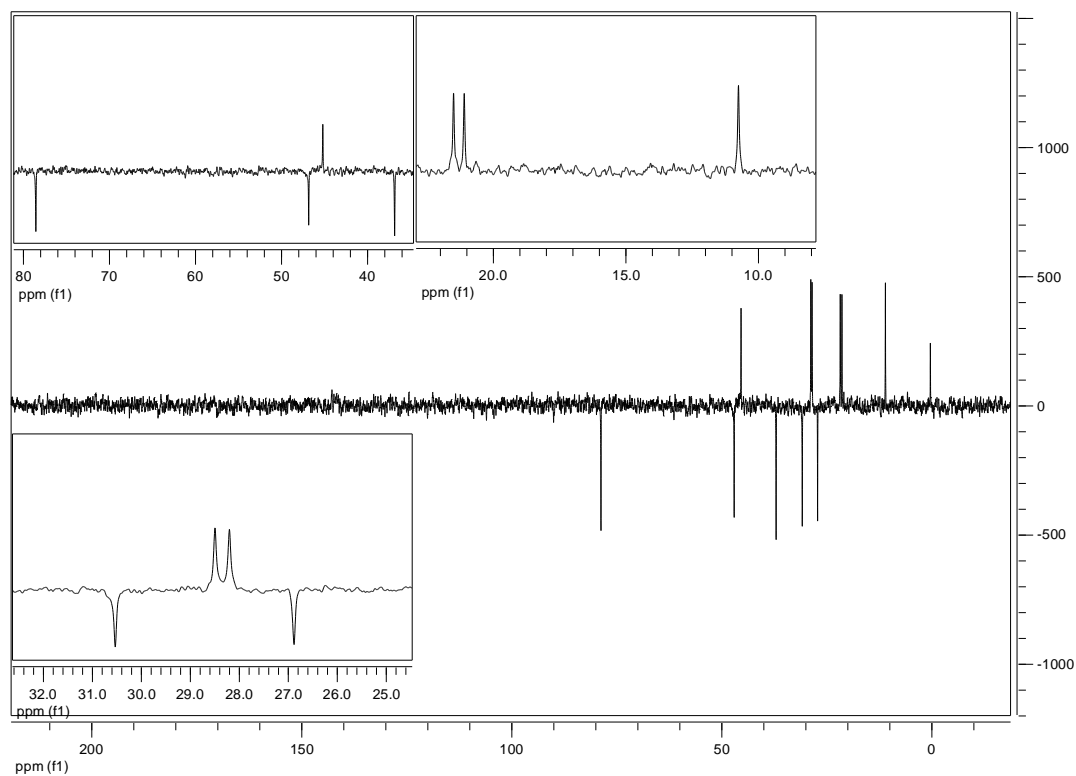
## Anexo 8 Espectro de massa do ligante (13)



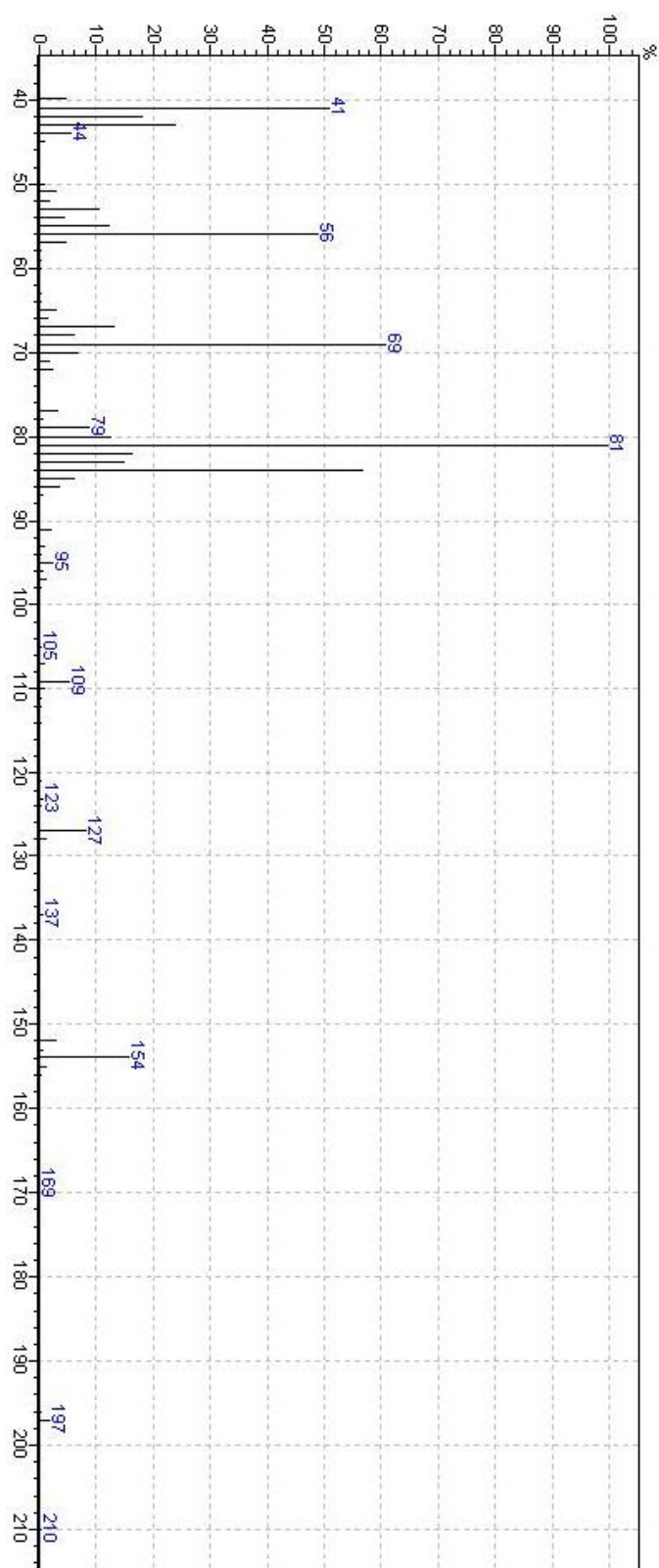
Anexo 9 RMN  $^1\text{H}$  ligante (**14**)

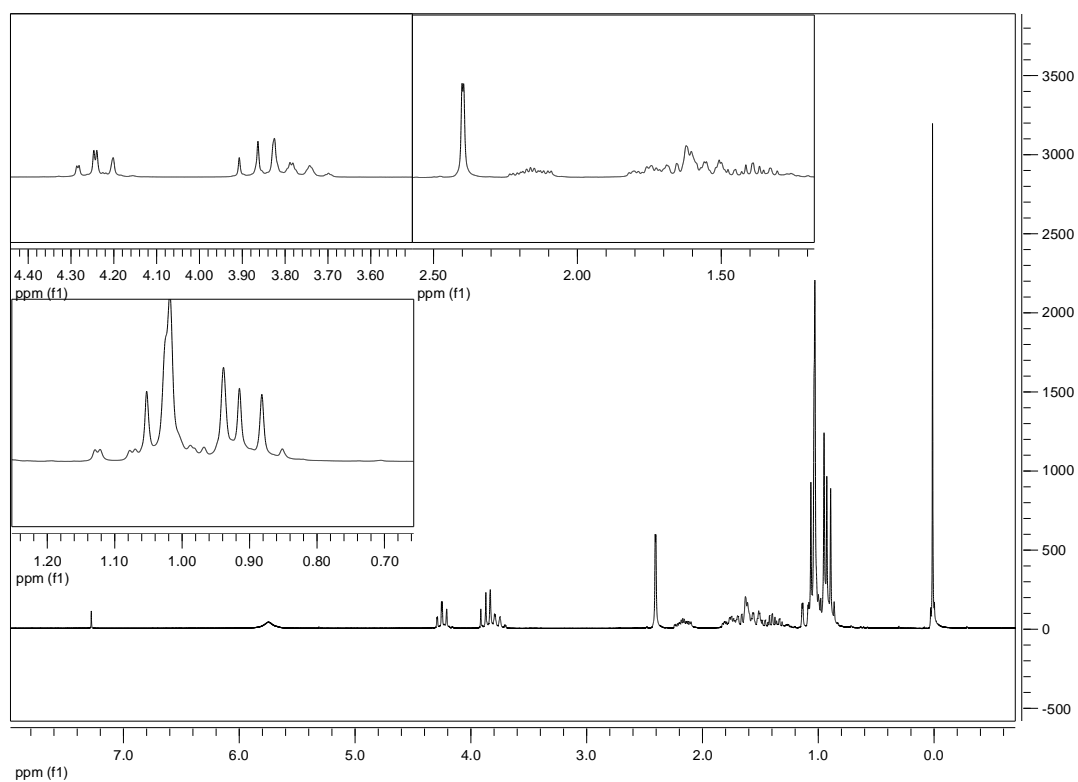
Anexo 10 RMN  $^{13}\text{C}$  ligante (**14**)

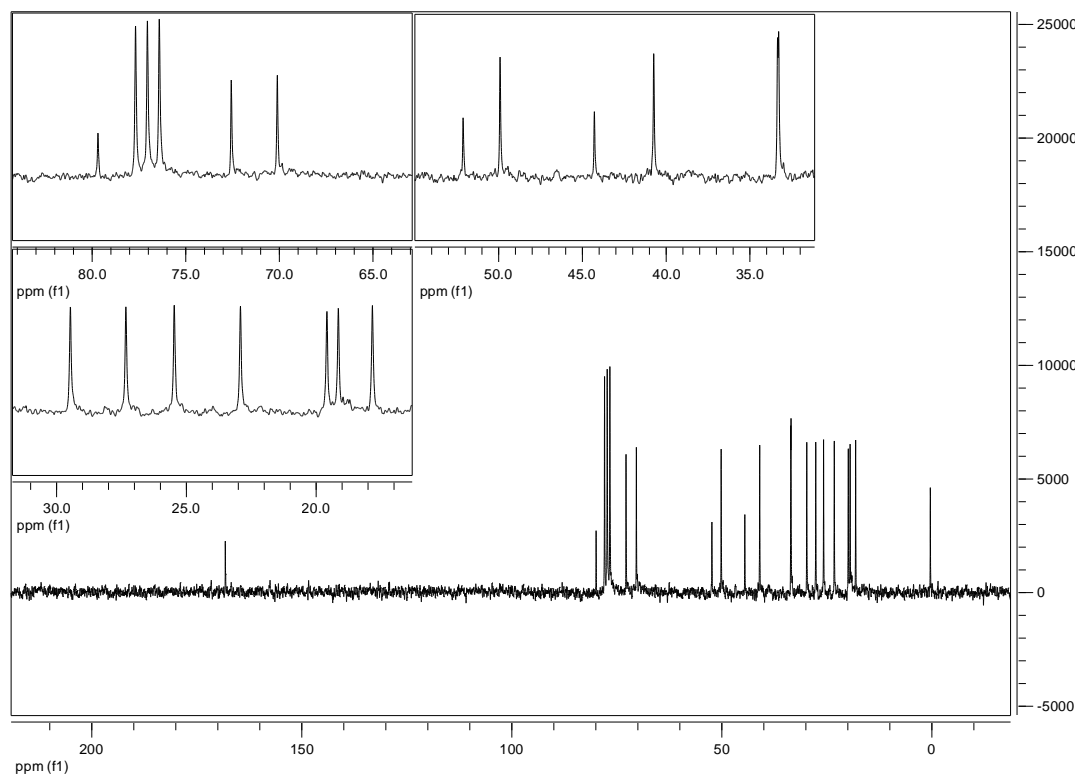
## Anexo 11 RMN dept 135 ligante (14)



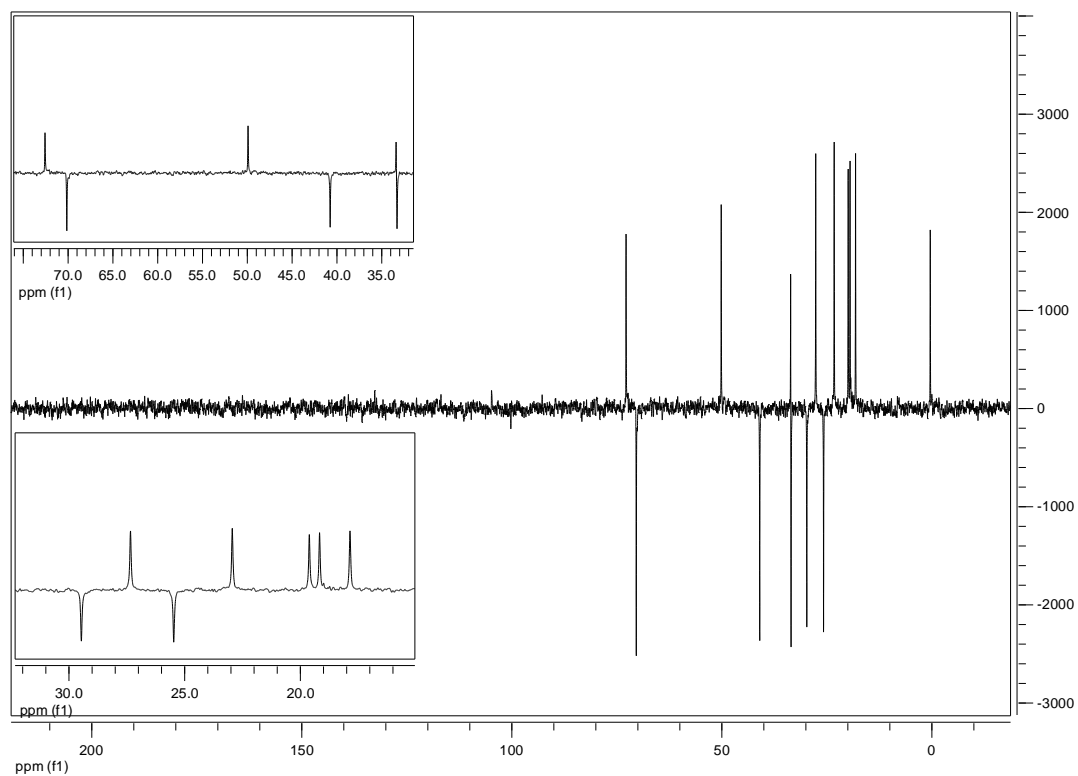
## Anexo 12 Espectro de massa do ligante (14)



Anexo 13 RMN  $^1\text{H}$  ligante (15)

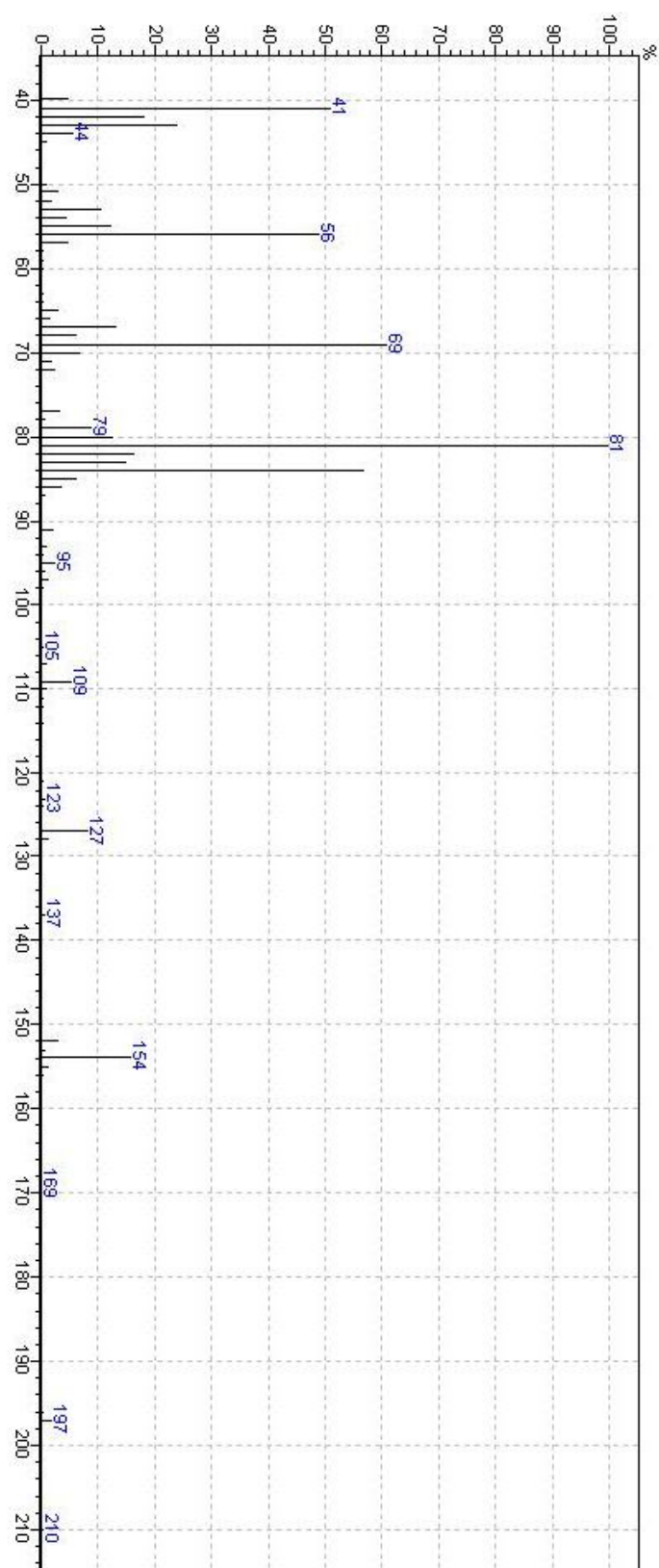
Anexo 14 RMN  $^{13}\text{C}$  ligante (15)

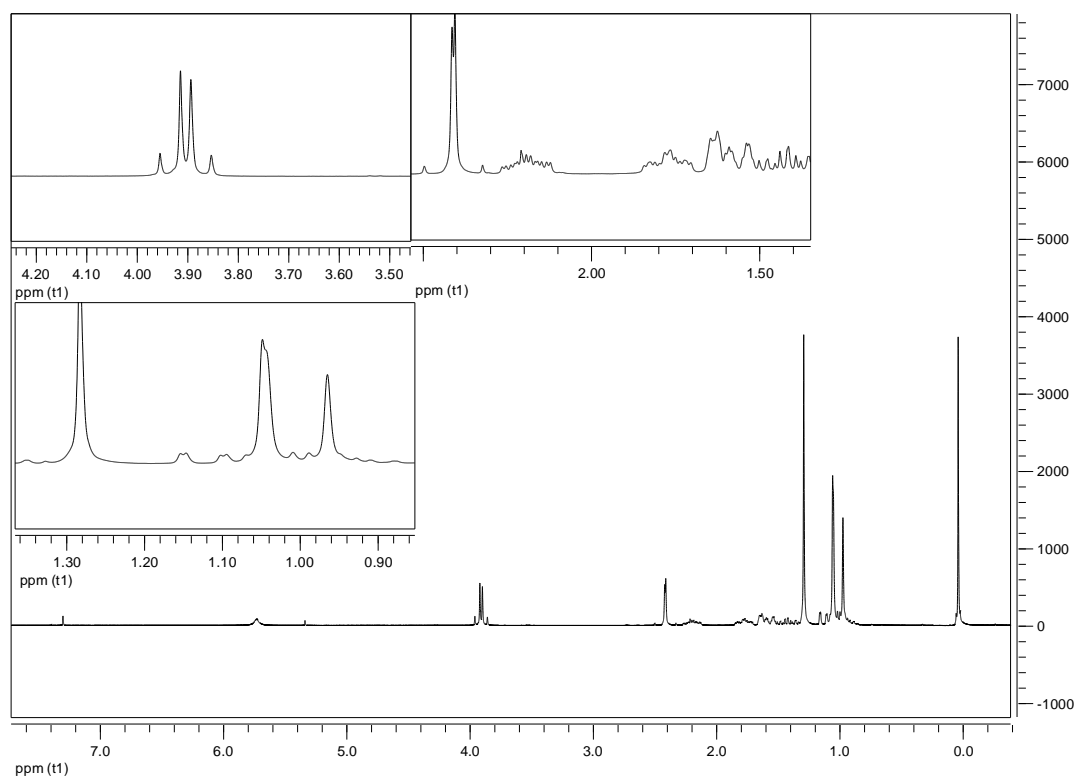
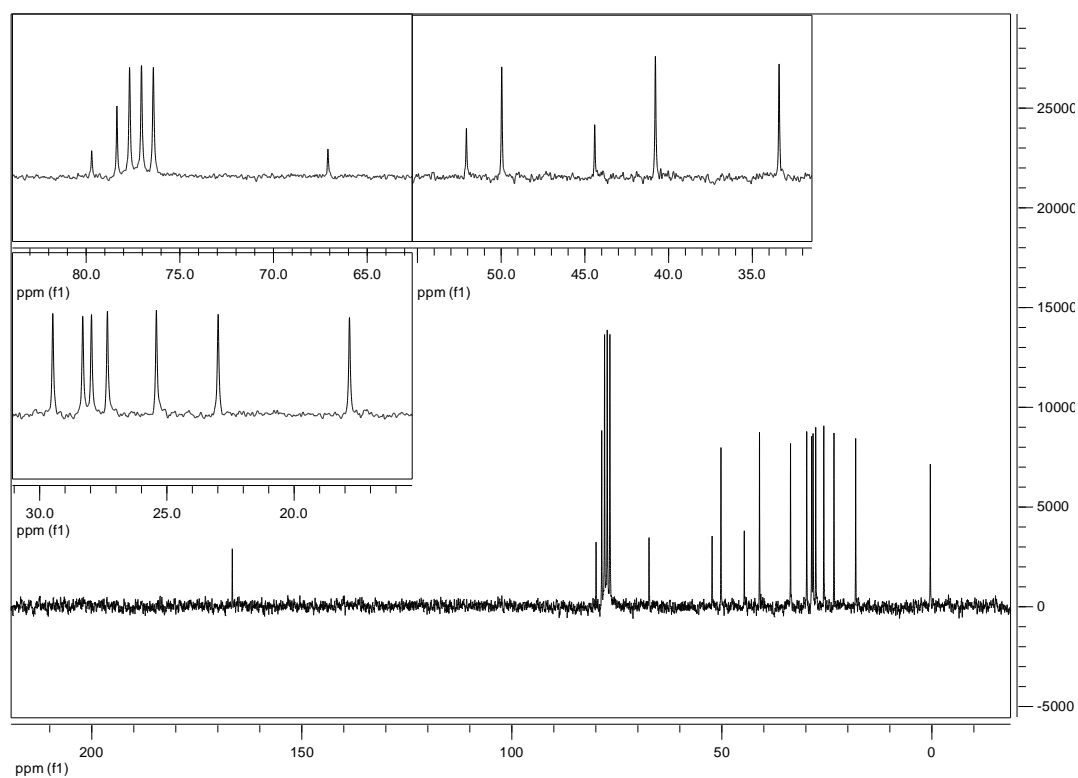
## Anexo 15 RMN Dept 135 ligante (15)



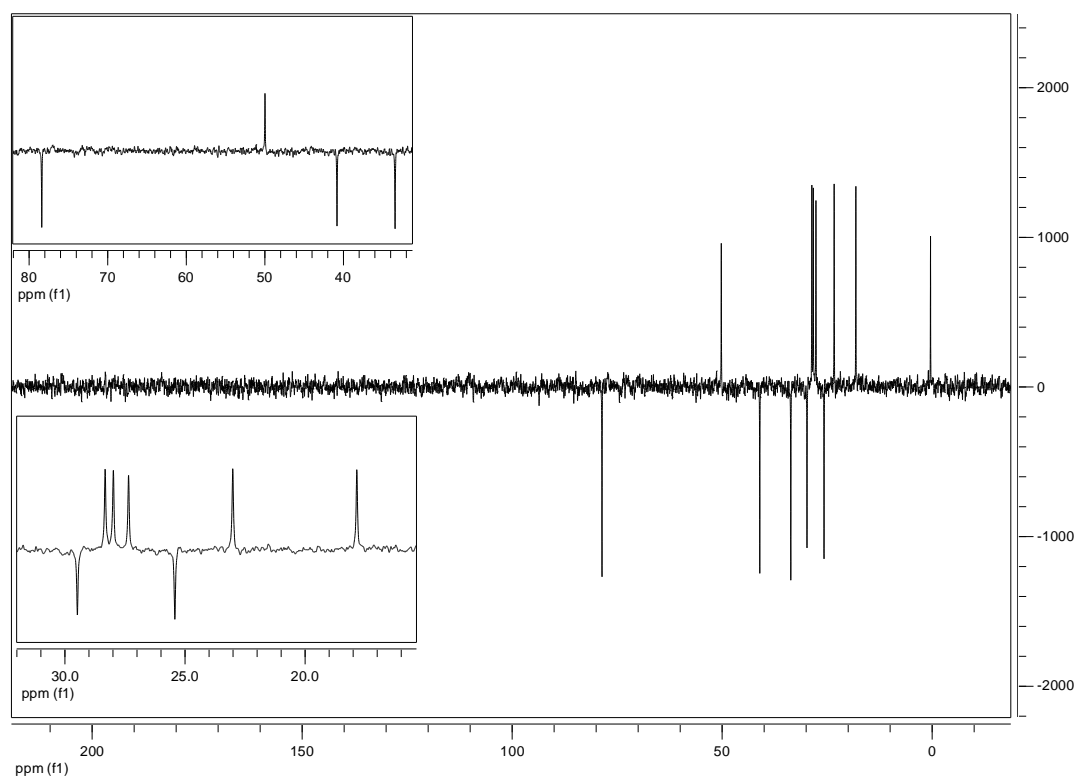


## Anexo 16 Espectro de massa do ligante (15)

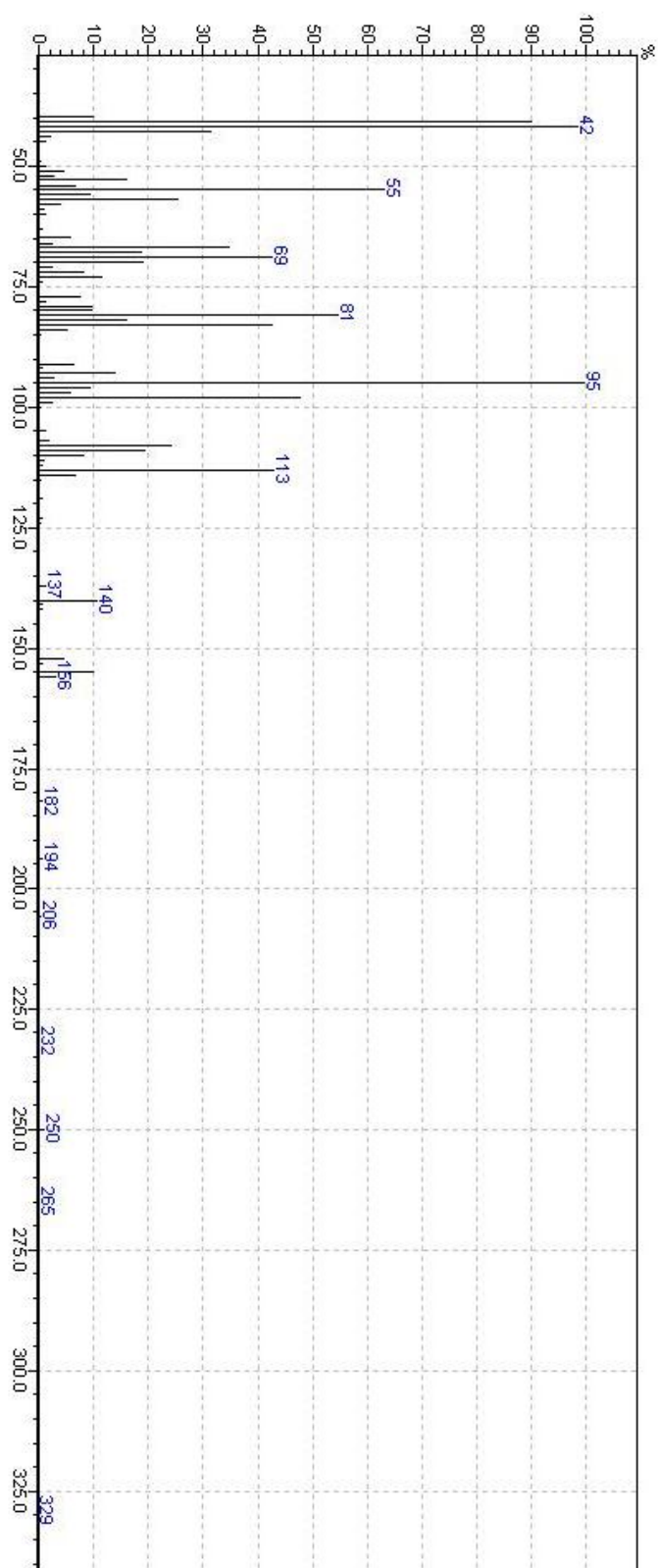


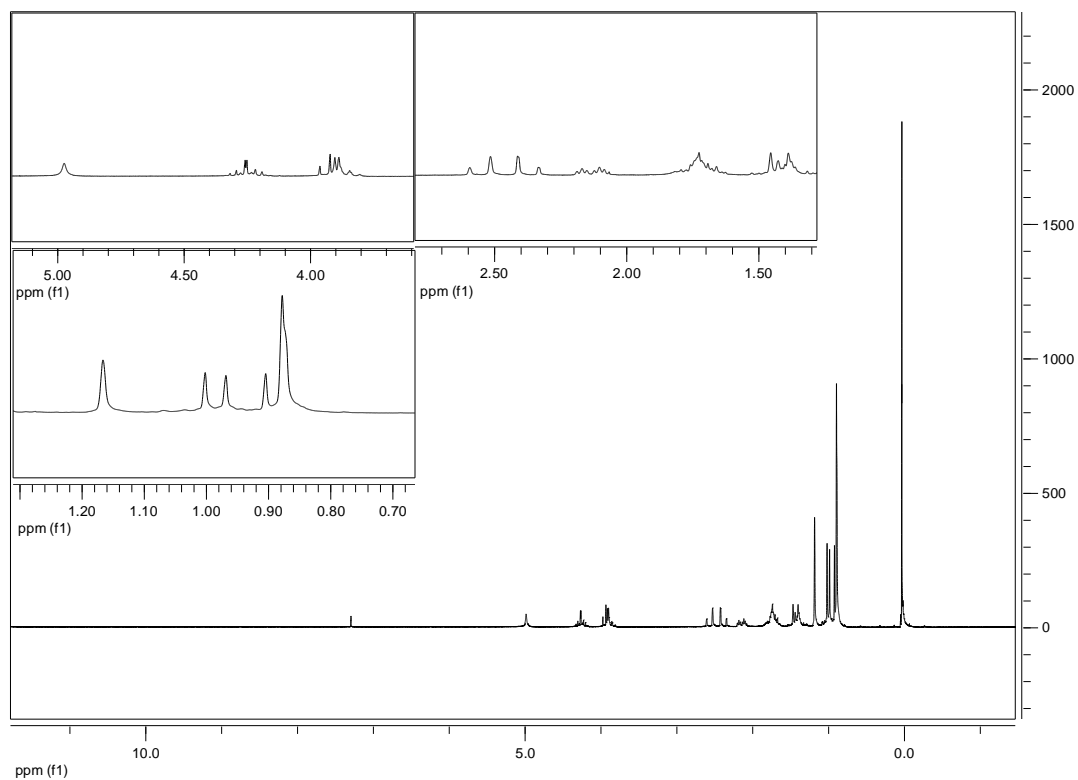
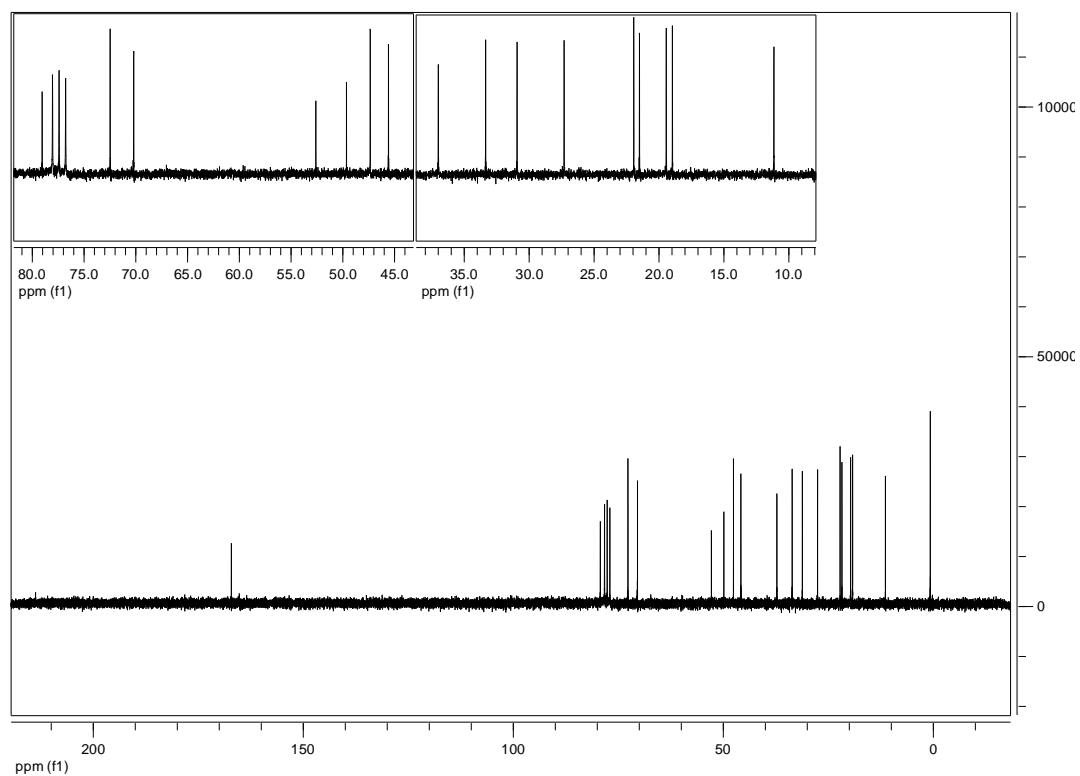
Anexo 17 RMN  $^1\text{H}$  ligante (16)Anexo 18 RMN  $^{13}\text{C}$  ligante (16)

## Anexo 19 RMN Dept 135 ligante (16)

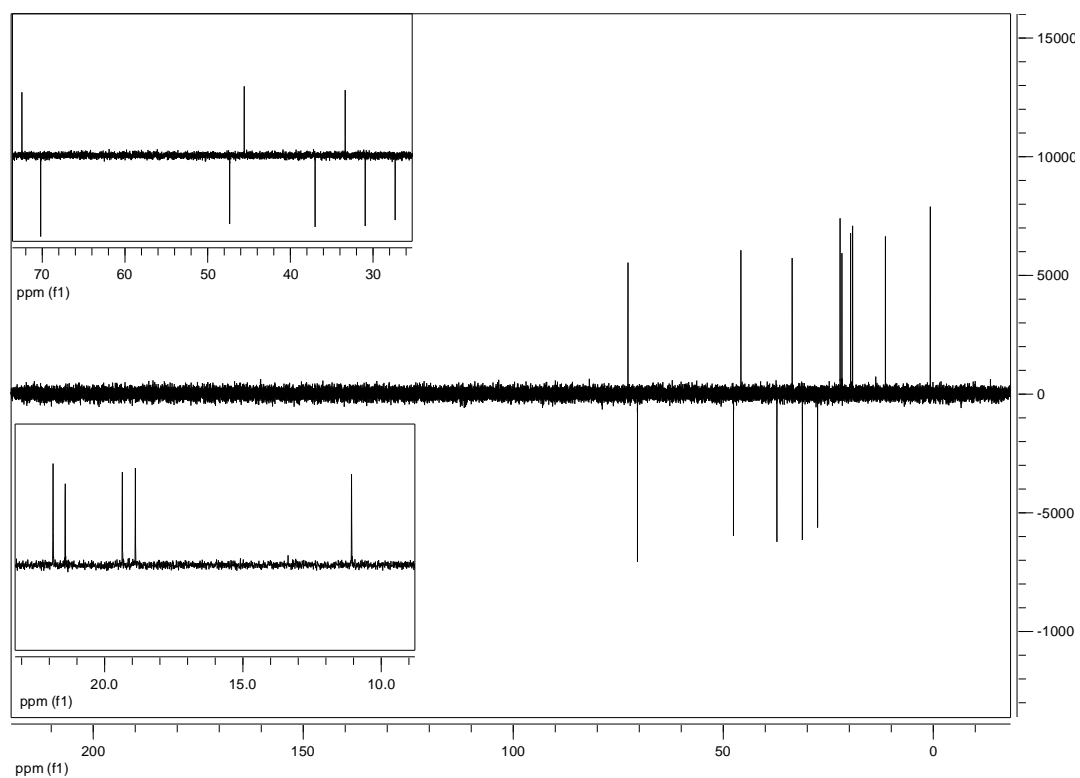


## Anexo 20 Espectro de massa do ligante (16)



Anexo 21 RMN  $^1\text{H}$  ligante (17)Anexo 22 RMN  $^{13}\text{C}$  ligante (17)

## Anexo 23 RMN Dept 135 ligante (17)



## Anexo 24 Espectro de massa do ligante (17)

